



# The Journal of Current Pediatrics

# Güncel Pediatri

Cilt/Volume: 15 Sayı/Issue: 1 Nisan/April 2017

Baş Editör / Editor-in-Chief

Ömer Tarım

Editörler / Editors

Nihat Sapan

Halil Sağlam

Yakup Canitez

Metin Demirkaya

## Özgün Araştırmalar / Original Articles

### Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta

Osteogenesis İmperfekta Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi  
Mustafa Törehan Aslan et al.

### Wilson Hastalıklı Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Renal Function in Children with Wilson's Disease  
Yılmaz Tabel ve ark.

### The Features of Anaphylaxis Cases Followed in the Pediatric Allergy Clinic

Çocuk Alerji Kliniği'nde İzlenen Anafilaksili Olguların Özellikleri  
Mahmut Doğru et al.

### Serebral Palsili Çocuklarda Temporomandibular Eklem Değerlendirmesi

Temporomandibular Joint Assesment in Children with Cerebral Palsy  
Özden Canbay ve ark.

## Derlemeler / Reviews

### Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis  
İlhan Hekimsoy ve ark.

### Yaşamın Erken Dönemlerinde Yaşanan Lezzet Deneyimleri Besin Tercihlerini Nasıl Etkiliyor?

How can Early Life Flavor Experiences Affect Food Preferences?  
Seray Kabaran

## Olgu Sunumları / Case Reports

### Correctable Cause of Dilated Cardiomyopathy in an Infant with Heart Failure: ALCAPA Syndrome

Süt Çocuğunda Kalp Yetersizliği ile Başvuran Dilate Kardiyomyopatinin Düzeltilebilir Bir Nedeni: ALCAPA Sendromu  
Osman Güvenç et al.

### Kötü Görünümlü İyi Huylu Hastalık: Akut İnfantil Hemorajik Ödem

Bad-Looking, Good-Natured Disease: Acute Hemorrhagic Edema of Infancy  
Esra Ülgen Temel ve ark.



galenos  
yayınevi

www.guncelpediatri.com



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### ■ Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Ömer Tarım  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

### ■ Editörler / Editors

Prof. Dr. Nihat Sapan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Halil Sağlam  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Yakup Canitez  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Metin Demirkaya  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

### ■ İstatistik Danışmanı / Statistical Consultant

Prof. Dr. İlker Ercan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



**galenos**  
yayınevi

Güncel Pediatri Dergisi  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve  
Galenos Yayıncılık işbirliğiyle yayınlanmaktadır.

Journal of Current Pediatrics  
is published in collaboration with  
Uludağ University Faculty of Medicine Pediatrics  
Department and Galenos Publishing House.

### Yayın Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Birol Baytan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Özlem M. Bostan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Solmaz Çelebi  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Ergün Çil  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Osman Dönmez  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Erdal Eren  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Şebnem S. Kılıç  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Nilgün Köksal  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet S. Okan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Tanju B. Özkan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Hilal Özkan  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Betül Sevinir  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Doç. Dr. Melike Sezgin Evim  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş  
Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Mübeccel Akdiş  
Swiss Enstitüsü, Alerji ve Astım Araştırma Bölümü, Davos, İsviçre

Prof. Dr. Cem Akın  
Harvard Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Amerika Birleşik Devletleri

Prof. Dr. Marco Danon  
Miami Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Florida, Amerika Birleşik Devletleri

Doç. Dr. Thomas Eiwegger  
Toronto Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Davos, İsviçre



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

**Prof. Dr. Marek Jutel**

Wroclaw Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Wroclaw, Polonya

**Prof. Dr. Fima Lifszit**

Santa Barbara Sansum Diyabet Araştırma Enstitüsü, California, Amerika Birleşik Devletleri

**Doç. Dr. Steven Ringer**

Boston Çocuk Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

**Prof. Dr. Michael S. Schaffer**

Aurora Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Colorado, Amerika Birleşik Devletleri

**Prof. Dr. Magdi Tofeig**

Sheikh Khalifa Sağlık Şehri, Çocuk Kalp Cerrahisi Bölümü, Abu Dhabi, Birleşik Arap Emirlikleri

**Prof. Dr. Abdullah Bereket**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Agop Çıtak**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Haluk Çokuğraş**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Feyza Darendeliler**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Sevinç Emre**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Nermin Güler**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Şükrü Hatun**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Bülent Karadağ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Sevgi Mir**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Doç. Dr. Cevdet Özdemir**

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Hasan Özen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hepatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Prof. Dr. İsmail Reisli**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

**Prof. Dr. Semra Sökücü**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Bülent E. Şekerel**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Prof. Dr. Zeynep Tamay**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. İlhan Tezcan**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Prof. Dr. Mehmet Vural**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Bilgehan Yalçın**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Güncel Pediatri Dergisi'ne aittir.

Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to The Journal of Current Pediatrics. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



**Yayıncı/Publisher**  
Erkan Mor

**Yayın Yönetmeni/Publication Director**  
Nesrin Çolak

**Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator**  
Burak Sever

**Proje Koordinatörleri/Project Coordinators**  
Ebru Boz

**Web Koordinatörleri/Web Coordinators**  
Eren Arsel  
Turgay Akpınar

**Proje Asistanları/Project Assistants**  
Hatice Balta  
Eda Koluksa  
Zeynep Altındağ

**Grafik Departmanı/Graphics Department**  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci

**Araştırma&Geliştirme/Research&Development**  
Büşrah Toparslan

**Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator**  
Sevinç Çakmak

**Yayınevi İletişim/Publisher Contact**

**Adres/Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye

**Telefon/Phone:** +90 (212) 621 99 25 **Faks/Fax:** +90 (212) 621 99 27

**E-posta/E-mail:** info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

**Web:** www.galenos.com.tr

**İmtiyaz Sahibi/Owner:** Erkan Mor

**Online Yayınlanma Tarihi/Online Printing Date:** Ocak 2017/January 2017

**E-ISSN:** 1308-6308

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.

International periodical journal published three times in a year.



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### Amaç ve Kapsam

Güncel Pediatri Dergisi, çocuk sağlığı ve hastalıkları konulu, yayın dili hem Türkçe hem İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik olarak elektronik yayınlanan bir dergidir. Dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.

Güncel Pediatri Dergisi'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve çocuk sağlığı ve hastalıkları konusunda özgün bir periyodik olarak, klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöryel kısa yazılar, olgu sunumları, orijinal görüntüler ve geniş çocuk sağlığı ve hastalıkları kesimlerinin deneyimlerini ve eleştirilerini içeren mektuplar ve sosyal çocuk sağlığı ve hastalıkları konulu yazılar yayınlamaktır.

**Güncel Pediatri Dergisi, Emerging Sources Citation Index (ESCI), Excerpta Medica/EMBASE, Scopus, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL Complete Database, Index Copernicus, Directory of Open Access Journals (DOAJ), TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk Medline-Ulusal Atıf İndeksi, Türkiye Atıf Dizini ve ProQuest Health & Medical Complete tarafından indekslenmektedir.**

#### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

#### Abone İşlemleri

Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak [www.guncelpediatri.com](http://www.guncelpediatri.com) adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler yayınevine başvurmalıdır.

#### Sekreteryaya

Sinan Aydemir

**E-posta:** [s.aydemir69@hotmail.com](mailto:s.aydemir69@hotmail.com)

**Gsm:** +90 530 153 96 09

#### Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular yazılı olarak derginin yayınevine yapılmalıdır.

#### Reklam

Reklam ile ilgili başvurular yayınevine yapılmalıdır.

**Yayınevi:** Galenos Yayınevi

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 212 621 99 25

**Faks:** +90 212 621 99 27

**E-posta:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

#### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve [www.guncelpediatri.com](http://www.guncelpediatri.com) web sayfasında yayınlanmaktadır.

#### Materyal Sorumluluk Reddi

Güncel Pediatri Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editöryel Kurul ya da Yayıncı'nın görüşü değildir; Editör, Editöryel Kurul ve Yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



# The Journal of Current Pediatrics

# Güncel Pediatri

## Aims and Scope

The Journal of Current Pediatrics is an international, nonbiased, peer-reviewed, independent periodical journal published in Turkish and English languages in the field of pediatrics. It is published electronically in April, August, December.

The aim of the Journal of Current Pediatrics is to publish a continuous, original journal of international standing with original research articles of the highest standard in the field of both clinical and scientific pediatrics. The content of the journal is intended to encompass reviews of new developments in education, brief editorial manuscripts, case reports, original photographs, letters concerning experiences in the field of child health and diseases (pediatrics), and special feature articles in the field of social pediatrics.

The Journal of Current Pediatrics will determine 'must know' subjects for general practitioners giving first line medical service who are interested in child health as well as pediatricians, and take appropriate measures to include them in the journal.

**The Journal of Current Pediatrics is indexed in Emerging Sources Citation Index (ESCI), Excerpta Medica/EMBASE, Scopus, EBSCO Database, Gale/Cengage Learning, CINAHL Complete Database, Index Copernicus, Directory of Open Access Journals (DOAJ), TUBITAK/ULAKBIM Turkish Medical Database, Turkish Citation Index, Turk Medline and ProQuest Health & Medical Complete Index.**

### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this

domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

### Subscriptions

All past issues can be obtained free of charge from the internet via [www.guncelpediatri.com](http://www.guncelpediatri.com). Individual subscribers should apply to the publishers directly.

### Office

Sinan Aydemir

**E-mail:** [s.aydemir69@hotmail.com](mailto:s.aydemir69@hotmail.com)

**Gsm:** +90 530 153 96 09

### Publishing permission

All publishing requests should be in writing and directed to the publisher of the journal.

### Advertisement

Advertisement applications should be directed to the publishers.

**Publishing House:** Galenos Yayınevi San. Tic. Ltd. Şti.

**Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Turkey

**Tel.:** 0212 621 99 25

**Fax:** 0212 621 99 27

**E-mail:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

### Instructions to Authors

Instructions to authors can be found in the issues and in the web page of [www.guncelpediatri.com](http://www.guncelpediatri.com).

### Denial of Responsibility

The author is defined as a contributor who has participated in the work to the extent that he takes responsibility for a meaningful share of the manuscript's content published in Journal of Current Pediatrics. Editor, Editorial Board or Publisher don't share the responsibility.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### Yazım Kuralları

Güncel Pediatri Dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Tüm yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki danışman hakem tarafından incelenir. Tüm araştırma makaleleri de istatistik editörü tarafından gözden geçirilmektedir.

Makaleler editörler kurulunca yapılan ön değerlendirmeden sonra gerekirse düzeltmeler için yazara geri gönderilebilir veya konunun uzmanı hakemlerin değerlendirmesine sunulabilir. Hakemlerden değerlendirmelerinin 15 gün içinde tamamlaması beklenir. Değerlendirme formu içerik ve biçimle ilgili objektif kriterlerden oluşmaktadır. Hakemler kararlarını kabul, red, major revizyon ve minör revizyon olarak bildirirler. Eğer revizyon gerekiyorsa, hakem eleştirileri yazarlara yönlendirilerek düzeltmelerin 15 gün içinde tamamlanması beklenir. Kabul edilen yazılar, gönderim sırasına göre yayın programına alınır. Her sayıda uluslararası indekslerde yer alma koşulu olarak %50 özgün araştırma makalesine yer verilmesi amaçlanmaktadır.

Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, biyoistatistik uzmanı ve İngilizce dil uzmanının düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Uluslararası indekslerde ve veritabanında derginin adı Güncel Pediatri Dergisi/ Journal of Current Pediatrics, İngilizce kısaltması J Curr Pediatr olarak kaydedilmiştir. Kaynaklarda kullanılırken J Curr Pediatr şeklinde belirtilmelidir.

Güncel Pediatri Dergisi'nde makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

### GENEL KURALLAR

- 1- Yazıların dergide yayımlanmak üzere kabul edilmesi için; önemli, orijinal, bilimsel ve akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.
- 2- Yayımlanan bütün yazıların içerikleri yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editörler, yayın kurulu ve yayıncı sorumlu değildir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- 3- Yayımlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimizin yazım kurallarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayımlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki danışman (hakem) tarafından değerlendirildikten sonra yayımlanması uygun görülürse dergide basılır. Editör konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir.
- 4- Yayın Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından, metinde anlam değişikliği yapmamak kaydı ile düzeltmelerin gereğinde editörlerce de yapılmasını kabul etmiş sayılır.
- 5- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Tüm Türkçe yazı içeriklerinde Türk Dil Kurumu "yazım kılavuzu" kurallarına sadık kalınması esastır ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)). Sayılarda kesirler virgül ile ayrılır (örnek; 15,2 veya 5,26). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmamalıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına göre yazılmalıdır. Yazar tarafından yabancı dildeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklandıktan sonra yazı içinde kısaltma şeklinde verilebilir.

6- Yazılar Word dosyasına, standart A4 ebatında, 11 punto ile Times News Roman karakterinde, çift aralıklı olarak yazılmalı; sayfanın her iki tarafında 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın alt kısmına yazılmalıdır. Tablo, grafik ve fotoğraflarla birlikte e-posta veya CD ile gönderilmelidir.

7- Özet, tablolar ve kaynaklar hariç orijinal makaleler ve derlemeler 4500 kelimeyi, olgu bildirimleri 3000 ve editöre mektuplar 1500 kelimeyi geçmemelidir.

8- Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazarın ikiden fazla eseri basılamaz.

9- Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara uygun etik kurul kararı alınmalıdır. Ayrıca birey veya velisinden izin alınmış olduğu belirtilmelidir. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş veya ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak belirtilmelidir.

10- Yazarlar, araştırma insan deneyi içeriyorsa, metin içerisinde, insan üzerine deney yapılma etik standartlarına (kurumsal ve ulusal) ve 2013 yılında revize edilen 1964 Helsinki Deklarasyonuna uygun olduğunu ve hastaların onayının alındığını belirtmelidir. Deneysel hayvan, araştırmalarında yazarlar yapılan uygulamaların (prosedürlerin) hayvan haklarına uygun olduğunu belirtmelidirler (Guide for the care and use of laboratory animals; [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)), etik kurul onayı alınmalıdır. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

11- Dergiye yayımlanmak üzere yazı gönderilirken editöre başvuru yazısında yazının daha önce başka yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olduğu belirtilmelidir. Yayımlanması kabul edilen yazıların dergiye baskısı öncesinde dergi sekreterliğinden bir "Telif Hakkı Devri" (yazarların hakları korunarak hazırlanmış) formu tüm yazarlara imza için gönderilecektir.

12- Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

### YAZI BÖLÜMLERİ

#### A- Başlık Sayfası

- Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı metne uygun ve kısa olmalıdır.
- Ayrıca 40 karakteri geçmeyen Türkçe bir kısa başlık yazılmalıdır.
- Yazarların açık adı ve soyadları yazılmalı, akademik unvanları ise dipnot halinde gerekirse yıldız koyularak belirtilmelidir.
- Çalışmanın yapıldığı kurum, klinik, enstitü veya kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir.
- Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise belirtilmelidir.
- Yazışma adresi: Yazışmaların yapılacağı kişinin adı ve soyadı, posta adresi, sabit ve mobil telefon, faks numarası, elektronik posta adresi yazılmalıdır.
- Gerek duyuluyor ise teşekkür yazısı bu kısımda verilmelidir.

#### B- Türkçe ve İngilizce Özet Sayfası

Özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme yazılarında 250 kelimeyi geçmeyen Türkçe ve İngilizce özet yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık 130 karakteri geçmemelidir. İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Özet, çalışma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulgular varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarla belirtilmelidir. Özgün araştırmaların Türkçe özetinde giriş, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç, İngilizce özetlerde ise "Introduction, materials and methods, results, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunumlarında ise; giriş, olgu sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir. Olgu sunumlarının İngilizce özetinde ise "Introduction, case report, conclusions" alt başlıklarını içermelidir. Derleme yazılarında özet konunun içeriğini açıklayacak şekilde olmalıdır. Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetin altında "Medical Subject Headings" e (MeSH) uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. MeSH içeriğinde yeni terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.



# The Journal of Current Pediatrics

# Güncel Pediatri

## Yazım Kuralları

### C- Ana Metin

Özgün araştırmalarda giriş, gereç ve yöntem(ler), bulgular, tartışma, kaynaklar; olgu sunumlarında giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma, kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Derlemede konuya uygun alt başlıklar ve kaynaklar yer almalıdır.

### Özgün Araştırmalar

**1- Giriş:** Makalenin amacı, çalışma veya gözlemin gerekçesi belirtilmeli, çalışmanın verilerine veya varılan sonuçlarına burada yer verilmemelidir.

**2- Gereç ve Yöntem:** Deneysel ve klinik araştırmalar için etik kurul kararı varlığı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir.

**İstatistiksel Analiz:** Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistiksel analizler ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

**3- Bulgular:** Elde edilen bulgular açık bir şekilde metinde verilmeli ve gereğinde kullanılan istatistiksel yöntemler belirtilmelidir. Metin içinde tablonun tamamının aynen tekrarı yazılmamalıdır. Tablo veya şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar), başlık ve dipnotları ile birlikte her biri ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalıdır. Standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Bir başka yazarın daha önceki yayınından aynen alındı ise kaynak belirtilmeli ve yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır.

**4- Tartışma:** Elde edilen bulgular daha önceki mevcut literatür bilgileri, çalışma sonuçları veya orijinal hipotezler ile ilgili vurgulanarak karşılaştırılmalı ve yorumları yapılmalıdır.

**5- Çalışmanın kısıtlılıkları:** Bu bölümde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır.

**6- Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

**7- Teşekkür:** Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, başış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

### D- Kaynaklar

Yararlanılan kaynaklar yazıdaki geçiş sırasına göre parantez içerisinde verilmeli, kaynaklar yazının alındığı dilde aşağıdaki gibi düzenlenmelidir. Kullanılacak kısaltmalar Index Medicus'a ve Science Citation Index'e uygun olmalıdır.

### Periyodikler

Periyodiklerin kısaltmaları Index Medicus'un her yılın Ocak sayısına göre yapılır. Yazar sayısı altı ve daha az olan makalelerde tüm yazarlar yazılır. Yazar sayısı yedi ve fazla ise ilk altısı yazılır ve ark./ et al. ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, dergi ismi (kısaltma kurallarına uygun olarak), yıl, cilt ve sayfalar sıralanır.

Örnek: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. Allergy 2003;58:624-8.

### Kitaplar

Kitap bölümü: Kaynaklar şu sırayı takip etmelidir: İlk üç yazarın ismi, bölüm başlığı, editörler, kitap başlığı, varsa cilt ve baskı sayısı, şehir, yayınevi, yıl ve ilgili sayfalar.

Örnek: Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). Craniosynostosis: Diagnosis and Management. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. p.249-95.

Kitap: Örnek: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). Mental Health Care for Elderly People. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Tek yazarlı kitap için özgün sayfa numarası kullanılır.

Örnek: Cohn PF. Silent Myocardial Ischemia and Infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p.33.

Kongre bildirileri; aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir:

İldırım İ, Köksal N, Canitez Y. Yenidoğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Tez: Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Yayına kabul edilmiş ancak henüz yayınlanmamış yazılara kaynaklarda "baskıda" sözcüğü belirtilerek yer verilebilir.

Diğer çeşitli kaynak yazımları konusundaki geniş bilgi "International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

### E- Tablolar, Şekiller ve Fotoğraflar

Tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Tablo, şekil ve grafikler tasarımı ve çizim olarak anlaşılır olmalı, fotoğraflar uygun baskı kalitesi için yeterli olmalıdır.

### EK KURALLAR

**1- Derlemeler:** En son yenilikleri kapsayacak şekilde ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 50 ile sınırlı kalmalıdır.

**2- Olgu Sunumları:** Özellikli ve eğitici olmalıdır. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemeli, İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eş anlamlı olmalıdır. Kaynak sayısı 25 ile sınırlandırılmalıdır. Yazı metni; giriş, olgu (ların) sunumu, tartışma alt başlıklarını içermelidir.

**3- Editöre Mektuplar:** Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yönünü ya da eksikliğini tartışır. Başlık ve bölümleri yoktur, 5'ten fazla kaynak gösterilmez. Sonunda yazarın adı ve tam adresi bulunur. Mektuplara cevap değerlendirmesini orijinal yazının yazarları ve/veya doğrudan editör kararlaştırır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

### YAZIŞMA

#### Baş Editör: Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 532 445 94 26

E-posta: [drotarim@gmail.com](mailto:drotarim@gmail.com)

#### Sinan Aydemir

Tel.: +90 530 153 96 09

E-posta: [s.aydemir69@hotmail.com](mailto:s.aydemir69@hotmail.com); [drhalil@uludag.edu.tr](mailto:drhalil@uludag.edu.tr)



# The Journal of Current Pediatrics

# Güncel Pediatri

## Instructions to Authors

Original articles (research), reviews, case reports and letters to the Editor concerning subjects relevant to Child Health and Diseases are published in the Journal of Current Pediatrics.

Journal of Current Pediatrics is an independent international journal based on double-blind peer-review principles. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the Journal consists of elected experts of the Journal and if necessary, selected from national and international experts in the relevant field of research. All manuscripts are reviewed by the editor, section associate editors and at least two internal and external expert referees. All research articles undergo review by statistical editor as well.

Submitted articles undergo a preliminary evaluation by the editors and they may be returned to the authors for correction or presented to referees who are experts in their field. The evaluation by the referees is expected to be completed in 15 days. The evaluation form consists of objective criteria relevant to both content and format. The referees express their decision as accepted, rejected, major revision, or minor revision. If revision is required, the suggestions of the referees are forwarded to the authors and revisions are expected to be completed in 15 days. The accepted articles are listed for publication in order of date of submission. In order to be listed in international indexes, we aim to have 50% of the manuscripts as original research in each issue.

The authors are deemed to have accepted that the Editor-in-Chief, Associate Editors, biostatistics expert and English language consultant may make minor corrections to accepted manuscripts that do not change the main text of the paper.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>).

In the international index and database, the name of the journal has been registered as Güncel Pediatri Dergisi/Journal of Current Pediatrics and abbreviated as J Curr Pediatr. It should be denoted as J Curr Pediatr when referenced.

Journal of Current Pediatrics does not charge any article submission or processing charges.

All manuscripts submitted to the Journal of Pediatric Research are screened for plagiarism using the iThenticate® software. Results indicating plagiarism may result in manuscripts being returned or rejected.

### GENERAL RULES

1- For a paper to be accepted for publication in the journal it should be significant, original, scientific and of high academic standard.

2- The contents of published manuscripts reflect the opinions of the authors. The editors, publishing board and publishers have no responsibility whatsoever. No copyright payment is made for papers submitted to the journal.

3- All papers submitted for publication should be carefully prepared according to the regulations of our journal. Papers submitted for publication are published in the journal if considered suitable after being reviewed by at least two referees. The editor may, according to the nature of the subject, send the paper to reviewers outside the reviewing board.

4- The Publishing Board reserves the right to refuse to publish an unsuitable paper, return the paper to the authors for correction or shortening, or change the written format. It is assumed that the authors accept the right of the editors to make changes in the Turkish or English text providing the meaning is unchanged.

5- The publishing languages of the journal are Turkish and English. All Turkish written content should conform to the writing guide rules of the Türk Dil Kurumu ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)). In numbers, fractions should be separated by a coma (e.g. 15,2 or 5,26). The Latin form of anatomic terms should be used. Terms used in everyday medical practice should be written as spoken (phonetically) according to Turkish writing rules. Abbreviations may be used in the text after the first reference giving an explanation

6- Papers should be written in the Word file. A4 standard size, in 11 font Times News Roman character, with double spacing. A 2,5 cm margin should be left on both sides of the page, the page should be numbered starting with the title page. The page number should be written on the bottom of each page. The paper should be submitted together with tables, figures and photographs by e-mail or CD.

7- Excluding the summary, tables and references; original manuscripts should not exceed 4500 words, case reports 3000 words and letters to the editor 1500 words.

8- In any single journal edition, no more than two papers will be published with the same author as a first name.

9- Ethic committee decisions in parallel with international agreements must be obtained for experimental, clinical and drug research work. Additionally, it should be made clear that individual or parental consent has been obtained. Any institution, company or drug-material supplying agency giving support, even if partial, should be acknowledged in a footnote. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section.

10- If the research involves experiments on humans, the authors should make clear in the text that the procedure was in accordance with the ethic standards for human experimental procedures (both institutional and national) and also with the 1964 Helsinki Declaration revised in 2013 and that patient consent had been obtained. In animal experiments, the authors should state that the procedures carried out were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals; [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)), and the permission of the ethic committee should be obtained.

11- When submitting a manuscript for publication, the authors should state that the paper has not previously been published or sent for publication elsewhere. Before publication, the copyright transfer form (prepared protecting authors' rights) will be sent by the journal secretaria for the signatures of all the authors of papers accepted for publication.

12- Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

### SECTIONS OF THE MANUSCRIPT

#### A- Title Page

- The Turkish and English titles should be suitable for the text and short
- In addition a short title (running title) in Turkish not exceeding 40 characters should be written.
- The full names and surnames of the authors should be written, academic titles should be stated in a footnote with an asterisk if necessary.
- The name and address of the clinic department or institution where the research was conducted should be stated.
- If the research has previously been presented in a congress or symposium this should be pointed out.
- Address for correspondence, name and surname, address, permanent and mobile phone number, fax number, and electronic mail address of the person for correspondence should be given.
- If necessary, acknowledgements should be made in this section.

#### B- Turkish and English Summary Page

A summary not exceeding 250 words should be written in both Turkish and English in original research, case report and review papers. The Turkish and English titles should not exceed 130 characters. The English title and summary should be the same content as the Turkish title and summary. The summary should briefly state the aim and methods used in the study and research, the main findings should be given in sufficient detail to support the conclusions reached

The Turkish summary of an original research should include "giriş", "gereç ve yöntem", "bulgular" and "sonuç" subtitles, and the English summary should include the introduction, materials and methods, results and conclusion subtitles. The case reports should include "giriş", "olgu sunumu" and "tartışma" subtitles. The English summary of case reports should include the introduction, case report and conclusion subtitles.

**Keywords:** Should be a maximum of five in accordance with the Medical Subject





# The Journal of Current Pediatrics

# Güncel Pediatri

## Instructions to Authors

Headings (MeSH) under the Turkish and English summaries. If the new terms are not in the MeSH, terms found may be used.

### C- Main Text

Original research papers should include the introduction, materials and method(s), results, discussion and references sections. Case reports should include the introduction, case report(s), discussion and references sections. Reviews should have appropriate subtitles and references.

**1- Introduction:** The aim and reason for the research or observations should be stated; the results and conclusions reached should not be included in this section.

**2- Materials and Method:** The ethic committee permission should be presented for experimental and clinical research. References should be given for established methods, while new methods should be described briefly.

**Statistical Analysis:** The statistical analysis should be described fully in the last paragraph of the method section.

**3- Results:** The results obtained should be given fully in the text and when necessary, the statistical methods stated. The tables should not be repeated fully (duplicated) in the text. Tables or figures (drawings, graphs and photographs) should each be given on a separate page with titles and footnotes. They should be numbered according to their reference in the text. Nonstandard abbreviations should be explained in footnotes. If it has been taken from a previous publication by another author, the reference should be given and written permission to reprint should be submitted.

**4- Discussion:** The obtained results should be compared with information from previously published literature and research results, stressing the relation, and opinions formed should be stated.

**5- Study Limitations:** Limitations of the study should be detailed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

**6- Conclusion:** The conclusion of the study should be highlighted.

**7- Acknowledgements:** Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

### D- References

The references used should be given in brackets in the relevant place in the text, and they should be arranged in the language of the paper as follows. The abbreviations used should comply with the Index Medicus and Science Citation Index.

### Periodicals

Periodical abbreviations should comply with the January issue of Index Medicus of each year. In papers with six or fewer authors, all the authors are written. In papers with seven and more authors, the first three are written with et al added. After the author names, the complete title of the paper, name of the journal (in compliance with the abbreviation rules), year, number and pages are arranged.

Example: Meszaros A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. *Allergy* 2003; 58: 624-8.

### Books

Book chapter: References should follow the order given below: The names of first six authors, title of article, editors, title of book, numbers of the volume and issue if existing, city, publisher, year of publication and relevant page numbers of the article.

Example: Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). *Craniosynostosis: Diagnosis and Management*. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. p. 249-95.

### Book

Example: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). *Mental Health Care for Elderly People*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Original page number is used for the book with just one author.

Example: Cohn PF. *Silent Myocardial Ischemia and Infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 33.

Congress abstracts should follow the rules given below: Ildırım İ, Köksal N, Cantez Y: Yeni doğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Milli Pediatri

Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Thesis: Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneysel Perikutan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Unpublished observations and individual interviews cannot be used as references. The references accepted for publication but not yet published are described as "in print". Further information about references is available on the web site of International Committee of Medical Journal Editors" ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

### E- Tables, Figures and Photographs

Tables should be prepared with the aim of making the written text clearly understood. Abbreviations used must be explained in the lower section. Tables, figures and graphs should be clear both in design and drawing, photographs should be of suitable printing quality.

### ADDITIONAL RULES

**1- Reviews:** These should be based on the most recent developments and/or on literature information. Turkish and English summaries should not exceed 250 words, The English title and summary should have the same meaning as the Turkish title and summary. The number of references should be limited to 50.

**2- Case reports:** Should be special and educational. Turkish and English summaries should not exceed 250 words. The English title and summary should have the same meaning as the Turkish title and summary. The number of references should be limited to 25. The manuscript should include the text, introduction, case report(s), discussion, and subtitles.

**3- Letters to the editor:** The importance of a published paper, an unobserved or missing aspect are discussed. There is no title or section; no more than 5 references may be shown. The name and full address of the author is given at the end. An evaluating answer to a letter is decided by the authors of the paper and/or directly by the editor.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *JAMA* 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12).

### CORRESPONDENCE

#### Editor in Chief: Ömer Tarm

Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Endocrinology, Bursa, Türkiye

Phone: +90 532 445 94 26

E-mail: [drotarim@gmail.com](mailto:drotarim@gmail.com)

#### Sinan Aydemir

Phone: +90 530 153 96 09

E-mail: [s.aydemir69@hotmail.com](mailto:s.aydemir69@hotmail.com); [drhalil@uludag.edu.tr](mailto:drhalil@uludag.edu.tr)



# The Journal of Current Pediatrics

## Güncel Pediatri

### İçindekiler Contents

- Özgün Araştırmalar / Original Articles**
- 1** **Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta**  
Osteogenezis Imperfekta Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi  
Mustafa Törehan Aslan, Erdal Eren, Halil Sağlam, Ömer Tarım; Bursa, Türkiye
- 6** **Wilson Hastalıklı Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**  
Evaluation of Renal Function in Children with Wilson's Disease  
Yılmaz Tabel, Mukadder Ayşe Selimoğlu, Fatma İlkur Varol, Ahmet Taner Elmas, Şükrü Güngör, Hamza Karabiber; Malatya, Türkiye
- 12** **The Features of Anaphylaxis Cases Followed in the Pediatric Allergy Clinic**  
Çocuk Alerji Kliniği'nde İzlenen Anafilaksili Olguların Özellikleri  
Mahmut Doğru, İlkur Bostancı, Serap Özmen, Tayfur Giniş, Handan Duman Şenol; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 19** **Serebral Palsili Çocuklarda Temporomandibular Eklem Değerlendirmesi**  
Temporomandibular Joint Assessment in Children with Cerebral Palsy  
Özden Canbay, Esra Doğru Hüzmeli, Nihan Katayırıcı, Mesut Çelik; Hatay, Türkiye
- Derlemeler / Reviews**
- 25** **Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit**  
Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis  
İlhan Hekimsoy, Mehmet Arçın, Betül Sözeri; İzmir, Türkiye
- 38** **Yaşamın Erken Dönemlerinde Yaşanan Lezzet Deneyimleri Besin Tercihlerini Nasıl Etkiliyor?**  
How can Early Life Flavor Experiences Affect Food Preferences?  
Seray Kabaran; Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 47** **Correctable Cause of Dilated Cardiomyopathy in an Infant with Heart Failure: ALCAPA Syndrome**  
Süt Çocuğunda Kalp Yetersizliği ile Başvuran Dilate Kardiyomyopatinin Düzeltilebilir Bir Nedeni: ALCAPA Sendromu  
Osman Güvenç, Murat Saygı, Erkut Öztürk, Alper Güzeltaş; İstanbul, Türkiye
- 51** **Kötü Görünümlü İyi Huylu Hastalık: Akut İnfantil Hemorajik Ödem**  
Bad-Looking, Good-Natured Disease: Acute Hemorrhagic Edema of Infancy  
Esra Ülgen Temel, Nefise Arıbaş Öz, Ramazan Cahit Temizkan, Burcu Hıdımoğlu, Kenan Kocabay; Düzce, Türkiye

# Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta

## Osteogenesis Imperfekta Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Mustafa Törehan Aslan, Erdal Eren\*, Halil Sağlam\*, Ömer Tarım\*

Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Bursa, Turkey

\*Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Children's Endocrinology, Bursa, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary disease that impairs the quality of life by frequent bone fractures. The objective of our study is to retrospectively evaluate patients diagnosed with OI and to come up with helpful data that will assist developing new diagnosis and treatment protocols.

**Materials and Methods:** Twenty-eight cases with OI who were followed-up in our clinic were retrospectively evaluated. Clinical classification of OI was done. Age, sex, and oxologic data were evaluated. Height, weight and body mass index (BMI) data was given as standard deviation score (SDS). Family history of fracture and consanguineous marriage was sought. Blue sclera and presence of deformity was evaluated on physical examination.

**Results:** Out of the 28 cases in our study, 14 (50%) were boys, 14 (50%) were girls, and mean age was 7.48±5.09 years. Mean age of diagnosis was 25.59±39.59 months. Ten cases (47.6%) had OI, and 7 cases (25%) had consanguineous marriage in their family history. The cases were separated into autosomal dominant 4 clinical types according to Sillence classification as follows; 13 cases (46.4%) type 1, 10 cases (35.7%) type 3, and 5 cases (17.9%) type 4. The mean average basal dual energy X-ray absorptiometry Z score, mean height SDS, mean weight SDS and BMI SDS significantly increased for the cases after treatment (p<0.001).

**Conclusions:** Treatment of OI with pamidronate was observed to increase bone mineral density, decrease number of fractures and pain, and improve the patient's quality of life with increasing mobility. Pamidronate is one of the most effective treatments of OI until a more effective treatment is found. On the other hand, since the long-term side effect of pamidronate on bones is not well-known, we think that randomised controlled studies still need to be done to determine the optimal time, interval and dose for bisphosphonate use.

### Keywords

Osteogenesis imperfecta, pamidronate, dual energy X-ray absorptiometry

### Anahtar kelimeler

Osteogenesis imperfekta, pamidronat, dual X ışınli absorpsiyometri

Received/Geliş Tarihi : 09.08.2016

Accepted/Kabul Tarihi : 14.08.2016

DOI:10.4274/jcp.26234

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Mustafa Törehan Aslan MD,

Uludağ University Faculty of Medicine,

Department of Pediatrics, Bursa, Turkey

Phone: +90 282 262 53 55-1825

E-mail: torehanaslan@yahoo.com

©Copyright 2017 by Galenos Yayinevi

The Journal of Current Pediatrics published by Galenos Yayinevi.

### Öz

**Giriş:** Osteogenesis imperfekta (OI) tekrarlayan kemik kırıklarının yaşam kalitesini bozduğu kalıtsal bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı OI tanısı almış hastalarının retrospektif değerlendirilip, OI'de yeni belirlenebilecek tanı ve tedavi protokollerine yardımcı olabilecek veriler sağlayabilmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde OI tanısı ile takip edilen 28 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. OI'nin klinik sınıflandırması yapıldı. Yaş, cinsiyet ve oksolojik veriler değerlendirildi. Boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri standart sapma skoru (SSS) olarak verildi. Ailede kırık öyküsü ve akraba evliliği araştırıldı. Fizik muayenede, mavi sklera ve deformite varlığı değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 28 olgumuzun 14'ü erkek (%50), 14'ü kız (%50), ortalama yaş 7,48±5,09 yıl idi. Olguların ortalama tanı yaşı ise 25,59±39,59 ay

idi. On olguda (%47,6) ailesinde başka bireylerde de Oİ tanı öyküsü, yedi olguda (%25) ise akraba evliliği öyküsü vardı. Olgular Sillence sınıflamasına göre otozomal dominant geçen dört klinik tipe ayrıldığı; 13 olgu (%46,4) tip 1, 10 olgu (%35,7) tip 3, 5 olgu (%17,9) tip 4 olarak sınıflandırıldı. Olguların tedavi sonrası ortalama bazal çift X ışınli absorpsiyometri Z skoru, ortalama boy SSS'si, ortalama ağırlık SSS'si ve VKİ SSS'si anlamlı olarak yükseldi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Oİ'de pamidronat tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda artış, kırık sayısında, ağırıda azalma ve mobilitede artış sağlanması ile hastaların yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeler sağlanabildiği görülmüştür. Daha etkin bir tedavi bulununcaya kadar pamidronat Oİ tedavisinde en etkin seçeneklerden biri olarak görülmektedir. Ancak pamidronatın kemik üzerinde kronik yan etkileri net olarak bilinmediği için bifosfonat kullanımında optimal süre, kullanım aralığı ve dozu konusunda randomize kontrollü daha birçok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disease that leads to increased bone fractures, osteoporosis and other connective tissue disorders. In this disease, bone, tendon, skin, sclera and dentine tissues with type 1 collagen are affected. *COL1A1*, *COL1A2* gene mutations were determined. The patients present with different forms varying from severe form with intrauterine fractures to mild forms without any fractures. Diagnosis is made by patient history, clinic and genetic tests. The disease is divided into four autosomal dominant clinic types according to Sillence classification (1). In addition, autosomal recessive type 2 and type 3 were also reported in articles. Type 1 is the most common and the most mild type, associated with pre-puberty fractures and blue sclera. Type 2 is the most severe type with most severe fractures and these cases are lost in early life (lethal form). Type 3 is slowly progressive with bone deformities, fracture possibility at birth, blue or grey sclera. Dentinogenesis imperfecta, triangular face and short height is observed in this type. Type 4 has normal sclera with clinical severity between type 1, 3. Types 5, 6, 7, 8, 9 have also been identified (2).

OI treatment involves physiotherapy, rehabilitation and orthopedic surgery. However, strengthening the bones should be our first priority. This is why calcitonin, bisphosphonates (alendronate, pamidronate, and zoledronate) are commonly used. Additionally, growth hormone, gene therapy, bone marrow stroma cell transplantation have been experimentally used in adults (3). Bisphosphonates are drugs that reduce osteoclastic activity and have been used for more than 15 years. The introduction of bisphosphonates to therapy decreased the progression of this disease. In this study, we present clinical features and the effect of pamidronate therapy in OI patients followed up in our clinic.

## Materials and Methods

Twenty eight cases followed-up with OI in our clinic were retrospectively evaluated after approval by Uludağ University Faculty of Medicine Ethics Committee (09 December 2014 dated and 2014-23/17 number). Clinical classification of the patients was done (1). Age, sex, and oxologic data were evaluated. Height, weight and body mass index (BMI) data was given as standard deviation score (SDS) (4). Family history of fracture and consanguineous marriage was questioned. On physical examination, blue sclera and presence of deformities was evaluated. Pamidronate therapy was given every 3 months, 1 mg/kg/dose continuously on two cosecutive days, within 4 hours in 100-250 cc normal saline infusion. Serum calcium, phosphorous, alkaline phosphotase, 25-hydroxy vitamin D, and parathormone levels were measured, and bone mineral density (BMD) at lomber vertebrae (L1-4) was assessed by dual-energy X-ray (DEXA) absorptiometry Z score. BMD was evaluated at the beginning and after 12 months. Yearly fractures before and after therapy were compared. Statistical analysis was made by SPSS 16.0 programme. Results were presented as median (minimum-maximum). Meaningful value was given as  $p<0.05$ . Data was evaluated with Shapiro-Wilk test to identify normal or abnormal distribution. Comparison between two groups showing normal distribution was done with t-test, comparison between more than two groups was done with one way variance analysis. Tukey test was used in the multiple analysis of results found to be meaningful after the one way variance analysis. Illustrative t-test was used in the comparison of related groups. Spearman correlation coefficient was used to identify the relationship between variables.

## Results

Out of the 28 cases in our study, 14 (50%) were boys, 14 (50%) were girls, and median age was  $7.48 \pm 5.09$  years. The mean age at diagnosis was  $25.59 \pm 39.59$  months. Ten cases (47.6%) had a family history of OI, and seven cases (25%) had consanguineous marriage history. When the cases were divided into 4 autosomal dominant clinic types according to Sillence classification; 13 cases (46.4%) was type 1, 10 cases (35.7%) type 3, and five cases (17.9%) type 4. Twenty four cases (85.7%) had repetitive fractures and four cases (14.3%) complained of bone deformities. Intrauterine fracture was identified in four cases. Only four cases (7.1%) had prenatal diagnosis. Nine (32.1%) had orthopedic surgery history. Delivery was by cesarean section in nine (32.1%) and by normal vaginal route in 19 (67.9%) cases. Problems during neonatal period were breathing problems in three (10.7%) cases, jaundice in two (7.1%) cases, prematurity in four (14.3%) cases, meconium aspiration syndrome in one (3.6%) case and bone fracture at birth in two (7.1%) cases. Regarding the complaints of the patients, 24 (85.7%) cases had fractures and four (14.3%) complained of bone deformities. On physical examination, 21 cases had blue sclera (75%) and four cases had a triangular face (14.3%). Deafness was identified in one case (3.6%). Accompanying abnormalities and additional diseases are summarized in Table 1.

The fractured regions of the cases were ulna in one case (3.6%), clavicle in one case (3.6%), radius

in three cases (10.7%), metacarpal bones in two cases (7.1%) and multiple fractures in four cases (14.3%).

The anthropometric and biochemical parameters before and after therapy are summarized in Table 2.

Pamidronate therapy was used in all patients. Nineteen cases (67.9%) used vitamin D in addition to pamidronate. The mean age at the beginning of the therapy was  $35.45 \pm 45.93$  months. None of the cases developed severe side effects. Two cases (7.1%) had subfebrile fever and two cases developed asymptomatic hypocalcemia (7.1%). The mean DEXA Z scores and mean annual fracture frequency after therapy were similar in patients who received additional vitamin D compared to those who did not ( $p=0.14$  and  $p=0.11$  respectively).

Mean DEXA Z score change percentages for patients who received vitamin D and who did not were calculated. The mean DEXA Z score change percentage was  $47.04 \pm 27.37\%$  in patients who received vitamin D and  $62.25 \pm 21.10\%$  in patients who did not receive vitamin D therapy ( $p=0.15$ ). Table 3 shows mean DEXA Z scores before and after therapy according to the type of OI. The mean DEXA Z scores were not different between the groups either before

Table 1. Accompanying abnormalities and additional diseases

Abnormality	n	%
Hypospadias	1	3.6
Syndactyly	1	3.6
Undescended testes	1	3.6
Cloacal extrophy	1	3.6
Low-set ears (with no renal anomaly)	1	3.6
Hemangioma	1	3.6
Hypothyroidism	2	7.1
Epilepsy	2	7.1
Growth hormone deficiency	1	3.6

Table 2. The anthropometric and biochemical parameters before and after therapy

Parameter	Before therapy	After therapy	p
Mean height SDS	$-2.61 \pm 2.78$	$-1.87 \pm 2.34$	<0.001
Mean weight SDS	$-1.68 \pm 2.71$	$-0.79 \pm 2.17$	<0.001
Mean BMI SDS	$-2.18 \pm 2.60$	$-1.28 \pm 2.36$	<0.001
Calcium (mg/dL)	$9.85 \pm 0.53$	$9.46 \pm 0.39$	NS
Phosphorous (mg/dL)	$5.41 \pm 1.02$	$4.49 \pm 0.51$	NS
Alkalene phosphatase (U/L)	$306.78 \pm 143.29$	$221.64 \pm 85.57$	NS
25-OH vitamin D (ng/mL)	$21.92 \pm 14.18$	$31.79 \pm 16.16$	NS
Parathormone (pg/mL)	$37.16 \pm 20.57$	$39.82 \pm 14.45$	NS
Mean DEXA Z score	$-4.76 \pm 1.56$	$-2.27 \pm 1.36$	<0.001
Mean fracture frequency	$1.95 \pm 1.40$ /year	$0.52 \pm 0.68$ /year	<0.001

SDS: Standard deviation score, DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry, BMI: Body mass index, NS: Non significant

or after therapy. Similarly, the mean DEXA Z score change percentages did not differ between the types of OI. Table 4 shows the mean height, weight and BMI SDS scores in different types of OI.

Table 5 shows the mean annual fracture frequency in different types of OI before and after therapy.

Table 3. Mean ( $\pm$  standard deviation) dual-energy X-ray absorptiometry Z scores before and after therapy in different types of osteogenesis imperfecta

Type of OI	Before therapy	After therapy	Change percentage (%)
Type 1 (n=13)	-4.43 $\pm$ 1.43	-2.59 $\pm$ 1.78	45.8 $\pm$ 33.41
Type 3 (n=10)	-5.00 $\pm$ 1.62	-2.29 $\pm$ 0.79	53.83 $\pm$ 6.12
Type 4 (n=5)	-5.14 $\pm$ 1.90	-1.44 $\pm$ 0.65	64.37 $\pm$ 29.19
p*	>0.05	>0.05	>0.05

OI: Osteogenesis imperfecta, \*OI types were compared in groups of two according to ANOVA test, in all comparisons p was >0.05

Table 4. Anthropometric parameters in different types of osteogenesis imperfecta before and after treatment

Parameter	Type of OI	Before therapy	After therapy
Height SDS	Type 1	-2.37 $\pm$ 2.83	-1.57 $\pm$ 2.31
	Type 3	-3.12 $\pm$ 2.88	-2.31 $\pm$ 2.36
	Type 4	-2.22 $\pm$ 2.78	-1.77 $\pm$ 2.80
Weight SDS	Type 1	-1.36 $\pm$ 2.72	-0.54 $\pm$ 2.00
	Type 3	-3.14 $\pm$ 2.81	-1.11 $\pm$ 2.56
	Type 4	-1.61 $\pm$ 2.93	-0.81 $\pm$ 2.10
BMI SDS	Type 1	-2.19 $\pm$ 2.88	-1.36 $\pm$ 2.00
	Type 3	-2.30 $\pm$ 2.41	-1.32 $\pm$ 2.29
	Type 4	-1.91 $\pm$ 2.77	-0.98 $\pm$ 2.55
p*		>0.05	>0.05

OI: Osteogenesis imperfecta, BMI: Body mass index, SDS: Standard deviation score, \*OI types were compared in groups of two according to ANOVA test, in all the comparisons p>0.05

Table 5. The mean annual fracture frequency (mean  $\pm$  standard deviation) and change percentage (%) in different types of osteogenesis imperfecta before and after therapy

Type of OI	Before therapy	After therapy	Percentage change
Type 1	1.97 $\pm$ 1.31	0.63 $\pm$ 0.90	54.31 $\pm$ 83.82
Type 2	1.67 $\pm$ 0.85	0.42 $\pm$ 0.39	67.50 $\pm$ 31.38
Type 4	2.45 $\pm$ 2.45	0.45 $\pm$ 0.51	74.17 $\pm$ 42.73
p*	>0.05	>0.05	>0.05

OI: Osteogenesis imperfecta, \*OI types were compared in groups of two according to ANOVA test, in all comparisons, p was >0.05

## Discussion

OI is a genetic defect characterized by reduced bone mass and increased bone fragility. It is seen in one out of 20.000 births (5). While its diagnosis can easily be done by a positive family history, typical clinical presentation, and radiological findings, cases with no evident clinic and family history may not be easy to diagnose. In such cases collagen type 1 gene analysis helps in diagnosis (6). Usage of bisphosphonate, a potent osteoclastic activity inhibitor for treatment was first reported in 1980s (7). Treatment with bisphosphonates such as pamidronate and alendronate has resulted in positive results like increased BMD, increased ability of movement, reduced risk of fractures, and reduced pain (8). Gökşen et al. (9,10) reported that in 16 patients treated with low-dose pamidronate, fracture frequency was reduced from 4/year to 0/year and 10 cases were able to stand on their feet. Andiran et al. (11) found that pamidronate treatment reduced fracture number from 3.5 to 0.83 per year. Adiyaman et al. (12) administered pamidronate at 0.5 mg/kg/dose for 3 days to 8 bedridden OI patients (3.6-13.8 years of age) once in 3 months and reported reduced fracture and evident pain reduction. Self sufficiency was reported by 7 of these patients who were bedridden before treatment. The researchers concluded that yearly cyclic pamidronate treatment was reported as a safe and effective treatment (12). In another study performed by Akcay et al. (13), 12 OI cases aged 1.8-15.4 years were given bisphosphonate treatment for approximately 20 months which reduced fracture frequency from 1.2 $\pm$ 1.5 to 0.16 $\pm$ 0.32 per year. In this study, the DEXA Z score increased from -4.6 $\pm$ 1.3 to -2.47 $\pm$ 1.52. Our study showed harmony with the literature with reduced fracture rate from 1.95/year to 0.52/year after bisphosphonate treatment. DiMeglio and Peacock (14) investigated the efficacy of bisphosphonate therapy in 18 OI patients and reported results of a two year follow up. The DEXA Z score improved from -3.2 to -1.8 in nine patients treated with alendronate, and from -3.2 to -2.1 in nine patients treated with pamidronate. There was no statistical difference between the effectiveness of these two treatments. The authors reported that oral treatment was more effective. We also found that the DEXA Z score of our patients who received pamidronate therapy improved from -4.76 to -2.27 in concordance with the literature. Currently, there

is no consensus regarding optimum therapy period. Andiran et al. (11) in their study gave pamidronate 0.5 mg/kg/day to OI patients with a mean age of  $5.1 \pm 6.8$  for 3 consecutive days once in two months. Six patients had BMD improvement without any fractures for 6 months and the therapy was stopped after 16 months due to family demand. About 1.5 years after stopping therapy, BMD decreased, fracture rate increased, and bone pain began in four patients. This is the reason why authors recommend continuing pamidronate therapy during the growth period. After discontinuing pamidronate therapy, growth retardation and increased markers of bone resorption were also reported (15). In a series of 35 cases on pamidronate therapy, improvement of BMD was more evident in the first year with decreased efficacy during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> years (16). In our study, we presented the data over the first year of pamidronate therapy.

### Conclusion

Pamidronate therapy in OI led to considerable recovery with increased BMD, reduced rate of fractures and pain, increased morbidity and improved quality of life. Until a more effective therapy is found, pamidronate remains to be one of the most effective options for OI treatment. However, since the chronic side effects of pamidronate on bones is not clearly known, we think that optimal period, dose, and interval for bisphosphonate treatment need to be investigated by randomised controlled studies.

### Ethics

Ethics Committee Approval: Uludağ University Faculty of Medicine Ethics Committee (09 December 2014 dated and 2014-23/17 number), Informed Consent: This study retrospective.

Peer-review: Internal peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Mustafa Törehan Aslan, Design: Mustafa Törehan Aslan, Data Collection or Processing: Mustafa Törehan Aslan, Erdal Eren, Halil Sağlam, Ömer Tarım, Analysis or Interpretation: Mustafa Törehan Aslan, Literature Search: Mustafa Törehan Aslan, Ömer Tarım, Writing: Mustafa Törehan Aslan.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

### References

1. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-16.
2. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:153-60.
3. Yamashita S. [Bisphosphonates and other new therapeutic agents for the treatment of osteogenesis imperfecta]. *Clin Calcium* 2009;19:253-7.
4. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002;1-190.
5. Forin V, Arabi A, Guignon V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72:313-8.
6. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-85.
7. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005;72:416-23.
8. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:593-5.
9. Gökşen D, Coker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006;48:124-9.
10. Gökşen D, Darcan S, Coker M, Köse T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9:84-90.
11. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:63-72.
12. Adiyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Aycan Z, Cetinkaya E. The clinical and radiological assessment of cyclic intravenous pamidronate administration in children with osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2004;46:322-8.
13. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45:105-9.
14. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-40.
15. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1268-74.
16. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *J Pediatr Orthop* 2008;28:483-7.

# Wilson Hastalıklı Çocuklarda Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Renal Function in Children with Wilson's Disease

Yılmaz Tabel, Mukadder Ayşe Selimoğlu\*, Fatma İlnur Varol\*, Ahmet Taner Elmas, Şükrü Güngör\*, Hamza Karabiber\*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Malatya, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada Wilson hastalığında (WH) böbrek fonksiyonlarının üriner N-Asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) ve NAG/kreatinin aktivite indeksi kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** WH tanısı alan 20 hasta çalışma grubu, benzer yaş ve cinsiyette olan 37 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. NAG düzeyleri mIU/L olarak hesaplanırken, NAG aktivite indeksi mIU/mg kreatinin olarak belirlendi.

**Bulgular:** Toplam dört hasta (%20) tanı anında asemptomatik iken; sırasıyla kronik hepatit, nörolojik WH, fulminan hepatit ve akut hepatit ise altı (%30), beş (%25), üç (%15) ve iki (%10) hastada saptandı. Çalışma anında toplam 13 hasta (%65) trientine ve çinko tedavisi alırken, yedi (%35) hasta ise D-penisilamin ve çinko tedavileri almaktaydı. Olguların 10'unda (%50) proteinüri, birinde (%5) glikozüri ve bir hastada (%5) mikroskopik hematüri saptandı. Hasta grubunun idrar sodyumu ve kreatinini kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken ( $p=0,048$  ve  $p=0,001$ ), NAG ve NAG indeksi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,049$  ve  $p=0,03$ ). Klinik başvuru şeklinin bu parametreler üzerinde etkili olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). İdrar kreatinini trientine alanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,004$ ). Child-Pugh skoru ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada; WH'li çocuklarda WH'nin kendisinin ve/veya kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin olduğu, karaciğer hasarının ciddiyeti ve klinik özelliklerin etkisinin olmadığı görülmüştür.

### Anahtar kelimeler

Çocuk, böbrek fonksiyonları, N-asetil-β-D-glikozaminidaz, Wilson hastalığı

### Keywords

Children, renal function, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, Wilson's disease

Geliş Tarihi/Received : 16.08.2016

Kabul Tarihi/Accepted : 31.10.2016

DOI:10.4274/jcp.43760

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Yılmaz Tabel, İnönü Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,  
Malatya, Türkiye  
Tel.: +90 533 545 63 46  
E-posta: yilmaztabel@yahoo.com

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi  
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

### Abstract

**Introduction:** In this study it was aimed to evaluate the renal functions in Wilson's disease (WD) using urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and NAG/creatinine activity index.

**Materials and Methods:** Twenty children of similar age and gender with WD were determined to be the patient group and 37 healthy children were determined to be the control group for the study. NAG levels were calculated as mIU/L and NAG activity index was determined as mIU/mg.

**Results:** While four (20%) patients were asymptomatic at diagnosis, chronic hepatitis, neurologic WD, fulminant hepatitis, and acute hepatitis were observed in six (30%), five (25%), three (15%), and two (10%) patients, respectively. Of children, 13 (65%) were on trientine and zinc treatment and seven (35%) were on d-penicillamine and zinc. Ten (50%) children had proteinuria, one (5%) had glycosuria, and one (5%) had microscopic hematuria. While mean urine sodium and creatinine levels were significantly lower compared to controls ( $p=0,048$  and  $p=0,001$ , respectively), NAG and NAG index were significantly higher ( $p=0,049$



and  $p=0.03$ ). Clinical presentation was observed to be not effective on those parameters ( $p>0.05$ ). No relationship was found between Child-Pugh score and these parameters ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** It was concluded that while WD itself and/or the drugs that are used for the treatment have negative effects on renal functions for children with WD, however it does not have any effect on the liver damage severity and clinical presentation of the disease.

## Giriş

Wilson hastalığı (WH) 13. kromozomun kısa kolundaki ATP7B mutasyonu sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtılan bir bakır metabolizması bozukluğudur (1). Patogenezinden bakırın karaciğer, beyin, kornea, böbrek, kalp, iskelet ile diğer doku ve organlarda aşırı birikimi sorumlu tutulmaktadır (2). İlk bulgu olarak böbrek tutulumu hastaların ancak %1’inde gözlenmekte ve genellikle böbrek yetersizliği şeklinde ortaya çıkmaktadır (3). Buna karşılık böbrek fonksiyonlarında minör değişiklikler ve morfolojik değişiklikler sıklıkla bildirilmektedir (4). Detaylı bir şekilde tubüler ve glomerüler fonksiyonların araştırıldığı çalışmalar ise oldukça az sayıda ve eskidir (3,5,6).

Üriner N-asetil- $\beta$ -D-glikozaminidaz (NAG) insanlarda iki tip izoenzimi olan hidrolitik bir enzimdir. NAG-A renal proksimal tübül hücrelerinin lizozomlarında gösterilmiştir (7). Bu enzimin idrarda artmış miktarlarda bulunması akut böbrek hasarının duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (8-10). Ancak bu enzimin idrar düzeylerinin birçok faktörden etkilendiği belirlenmiştir (11).

Bu çalışmada amaç WH’nin ve/veya tedavisinde kullanılan ilaçların böbreğin tubüler ve glomerüler fonksiyonlarına olan etkisinin üriner NAG ve NAG/kreatinin aktivite indeksi kullanılarak değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Grubu

Ocak 2006-Ağustos 2015 tarihleri arasında başvuran ve WH tanısı alan 20 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Benzer yaş ve cinsiyette olan 37 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hastaların başvurudaki, yakınmalarının başladığı andaki ve tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, ağırlık ve boyları, tanı anındaki yakınma ve sistem tutulumları, anne-baba akrabalık durumu, ailede hastalık öyküsü, toplam izlem süreleri

ve aldıkları tedaviler belirlendi. Hastaların karaciğer hastalığı yönünden prognozlarını gösteren Child-Pugh skorları hesaplandı (12).

Hasta grubunun serum biyokimyasal parametrelerinden kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz ile hasta ve kontrol grubunun idrar parametrelerinden sodyum (Na), NAG ve kreatinin çalışıldı. Hastalardan tam idrar tetkiki çalışılırken, etik onay alınmadığı için kontrol grubunda serum parametreleri çalışılmadı.

### İdrar N-asetil- $\beta$ -D-glikozaminidaz Ölçümü

NAG ölçümü için alınan idrarlar 4000 devirde 5-8 dakika santrifüj edildi ve üstte kalan süpernatant, ölçüm zamanına kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ ’de saklandı. İdrarda NAG ölçümü; Diazyme kit (Shimadzu UV-1201V Spectrophotometer, Siemens, Columbia, USA) ve 505-nm dalga boylu kalibratör kullanılarak, kalorimetrik metotla üreticinin prospektüsüne uygun yöntemle çalışıldı. NAG düzeyleri mlU/L olarak hesaplanırken, NAG aktivite indeksi NAG/idrar kreatinin şeklinde hesaplandı ve mlU/mg kreatinin olarak belirlendi.

Çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi’nin 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi’nin (<http://www.wma.net/policy/b3.htm>) etik standartlarına uygun olarak yapılmış ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun onayı alınmıştır (Etik kurul onay tarihi: 25.10.2012, karar no: 68). Ayrıca çalışmaya başlamadan hasta grubu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11,0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı ve verilerin anormal dağılım gösterdiği belirlendi ( $p<0,05$ ). Değişkenler ortalama  $\pm$  standart

sapma biçiminde verildi. Nominal değişkenler olgu sayısı ve yüzde şeklinde gösterildi. Nominal değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile incelendi. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Onu erkek (%50), 10'u kız (%50) toplam 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları  $9,0\pm 3,3$  (6-17) yıl olarak belirlendi. Hasta grubunun ortalama izlem süresi  $3,8\pm 2,6$  (3 ay-9) yıl olarak bulundu. On iki hastanın (%63,2) ailesinde WH öyküsü saptanırken, sekiz hastanın (%36,8) ailesinde öyküye rastlanmadı. Bir hasta (%5) ise indeks olgunun aile taraması sırasında tanı aldı. Çalışma anında toplam 13 hasta (%65) trientin dihidroklorür (trientin) ve çinko tedavisi alırken, yedi (%35) hasta ise D-penisilamin ve çinko tedavileri almaktaydı. Toplam dört hasta (%20) tanı anında asemptomatik iken; sırasıyla kronik hepatit, nörolojik Wilson, fulminan hepatit ve akut hepatit ise altı (%30), beş (%25), üç (%15) ve iki (%10) hastada saptandı.

Toplam 10 (%50) hastanın tam idrar tetkikinde proteinüri saptandı; yedisinde (%35) 15 mg/dL, ikisinde (%10) 50 mg/dL ve birinde ise (%5) 100 mg/

dL düzeyinde idi. Bir hastada (%5) glikozüri ve bir hastada (%5) mikroskopik hematüri saptandı.

Hasta grubunun idrar sodyumu ve kreatinini kontrol grubundan anlamlı olarak düşük iken, NAG anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hasta grubunun BUN, kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızları (Schwartz formülü ile hesaplanan) ile hasta ve kontrol grubunun idrar Na, kreatinin, NAG ve NAG indeks değerleri ve karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların klinik başlangıç şekilleri arasında idrar değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunun tanı anındaki başvuru şekillerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de, özel olarak daha sık saptanan hepatik ve nörolojik başlangıçlıların karşılaştırılması ise Tablo 3'te verilmiştir.

Hastalar aldıkları tedaviye göre değerlendirildiğinde idrar kreatinini, trientin alanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu, diğer parametrelerde fark saptanmadı ( $p=0,004$ ) (Tablo 4).

İdrar kreatinini, idrar Na'yı, NAG indeksi ve febril nötropeni hasta grubunda yaşla korele bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda bu parametrelerden NAG ve idrar Na değeri yaşla korele bulundu ( $p=0,001$  ve  $p=0,041$ ). Child-Pugh skoru ile bu parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun idrar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	Kontrol	p
İdrar kreatinin (mg/dL)	$76,6\pm 75,1$	$106,7\pm 69,5$	<b>0,048</b>
İdrar Na (mEq/L)	$67,8\pm 55,6$	$141,6\pm 81,8$	<b>0,001</b>
NAG (mIU/L)	$46,0\pm 59,8$	$20,6\pm 18,0$	<b>0,049</b>
NAG İndeks (mIU/mg kreatinin)	$1,3\pm 1,7$	$0,6\pm 1,7$	<b>0,030</b>

NAG: N-Asetil-β-D-glukozaminidaz, Na: Sodyum

Tablo 2. Hastaların başlangıç bulgularına göre idrar değerlerinin karşılaştırılması

İdrar değerleri	Asemptomatik n=4	Akut n=2	Kronik n=6	Fulminant n=3	Nörolojik n=5	p
Kreatinin	$79,3\pm 53,5$	$151,0\pm 181,0$	$94,0\pm 79,7$	$20,3\pm 10,7$	$57,6\pm 49,2$	0,395
Sodyum	$51,8\pm 33,8$	$37,5\pm 14,8$	$105,0\pm 81,4$	$47,3\pm 19,6$	$60,4\pm 45,8$	0,421
NAG	$16,0\pm 7,2$	$26,5\pm 10,7$	$48,4\pm 60,0$	$75,5\pm 99,2$	$57,2\pm 74,9$	0,754
NAG İndeks	$1,71\pm 2,81$	$0,47\pm 0,49$	$0,56\pm 0,49$	$2,86\pm 2,66$	$1,24\pm 1,04$	0,398
FeNa	$0,34\pm 0,21$	$0,56\pm 0,45$	$0,45\pm 0,34$	$3,41\pm 4,6$	$1,28\pm 1,88$	0,850

NAG: N-Asetil-β-D-glukozaminidaz, FeN: Febril nötropeni

## Tartışma

WH; kromozom 13 üzerindeki ATP7B geninde meydana gelen mutasyonla oluşan, otozomal resesif geçen ve 1/30 bin oranında, kız ve erkekte eşit sıklıkta görülen, semptomları ilk olarak daha çok 6-20 yaşlarda ortaya çıkan hereditör bir bakır metabolizması bozukluğudur (1,2). Hasta grubumuzun %50 oranında kız ve erkek çocuklardan oluşması, başlangıç yaşlarının 6-17 olması, %63 olgumuzda aile öyküsünün pozitif saptanması literatür ile uyumlu bulunmuştur.

WH'nin başlangıç bulgularının çocuklarda daha çok hepatik ve nörolojik bozukluklar şeklinde olduğu bilinmektedir. Hastalarımızı bu açıdan değerlendirdiğimizde de; %55 olgumuzun hepatik, %25 olgumuzun da nörolojik bulgularla tanı aldığını gözlemledik.

WH'nin seyrinde ve/veya tedavisinde kullanılan D penisilamin gibi ilaçlar ile değişik derecelerde böbrek etkilenmesinin olduğu eskiden beri bilinmektedir. Bu etkilenmenin glomerüler fonksiyonlardan çok tübüler fonksiyonlar üzerinde olduğu belirlenmiştir (3). Birçok farklı çalışmada; aminoasitlerin ve proteinlerin (13), oligopeptitlerin (5), ürik asitin (4,13), fosfat, kalsiyum ve glikozun (14) idrarla artmış miktarlarda atıldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra asidifikasyon

mekanizmasında bozukluk ve sonuçta distal renal tübüler asidoz gelişen olgular, ağır Fanconi sendromu (15-17), nefrotik düzeylerde proteinüri (18) ve nefrotik sendrom (19), hematüri ve ANCA ilişkili vaskülit (20), hiperkalsiüri ve nefrolitiazis (21) ve böbrek yetersizliği (22) gelişen olgular da bildirilmiştir.

WH'deki böbrek bulgularının; tübül epitel hücrelerinde biriken bakırın ve tedavide kullanılan ilaçların toksik etkileri sonucu oluştuğu gösterilmiştir (23-25). Benzer şekilde bakırın özellikle proksimal tübüler epitelde nekroza kadar varan lezyonlar oluşturduğu deneysel olarak da gösterilmiştir (26). Hastalarımızda değişik derecelerde proteinüri, glikozüri ve mikroskopik hematüri saptamamıza rağmen; gerek proteinürinin natüri (glomerüler ya da tübüler olup olmadığı) ve gerekse mikroskopik hematürinin etiyojisi (glomerüler ya da non-glomerüler olup olmadığı) ayrıca araştırılmamıştır. Proteinüri sadece tam idrar tetkiki ile değerlendirilebilmiş olup, ne spot idrarda protein/kreatinin ne de yirmi dört saat toplanmış idrarda proteinüri miktarına bakılamamıştır. Toplam 37 hastanın üçünde 0,3-1 g/gün proteinüri (27), toplam üç hastada  $\beta$ -2 mikroglobulinin daha fazla atıldığı (6) ya da D-penisilamin tedavisi altındaki yedi hastanın beşinde 199 mg/gün proteinüri saptandığı (5) şeklinde yayınlar olmasına karşın, WH'de proteinüri

Tablo 3. Hepatik ve nörolojik başlangıçlı hastalarının idrar bulgularının karşılaştırılması

İdrar değerleri	Nörolojik n=5	Diğerleri n=15	p
Kreatinin	57,6±49,2	82,9±82,5	0,631
Sodyum	60,4±45,8	70,3±59,7	0,662
NAG	57,2±74,9	42,2±56,5	0,570
NAG İndeks	1,24±1,04	1,32±1,92	0,485
FeNa	1,28±1,88	1,02±2,15	0,960

NAG: N-Asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz, FeN: Febril nötrope

Tablo 4. Farklı tedavi alan hasta gruplarında idrar bulgularının karşılaştırılması

İdrar değerleri	Trientine + çinko n=12	D-penisilamin + çinko n=7	p
Kreatinin	112,8±77,9	18,6±7,1	<b>0,004</b>
Sodyum	83,9±66,9	44,9±15,9	0,271
NAG	328,9±685,6	286,4±711,5	0,253
NAG İndeks	439,3±854,2	119,5±217,8	0,150
FeNa	0,70±1,0	1,7±3,1	0,398

NAG: N-Asetil- $\beta$ -D-glukozaminidaz, FeN: Febril nötrope

bu çalışma da dahil olmak üzere detaylı bir şekilde çalışılmamıştır ve araştırmaya açık bir konudur.

Günümüzde sistatin C kidney injury molecule-1 ve Neutrophil Gelatinase Associate Lipocaline gibi daha duyarlı böbrek hasarı belirteçleri kullanılmasına karşın NAG en eski ve değerini kanıtlamış bir renal hasar göstergesi olarak yerini korumaktadır. WH'nin böbrek bulguları ile ilgili yeni ve bu parametrelerden herhangi birinin kullanıldığı çalışmaların yetersizliğine karşın, bu konuda Sozeri ve ark.'nın (3) 1997 yılında yayınladıkları çalışma; hem tubüler ve hem de glomerüler fonksiyonların araştırıldığı tek çalışmadır. Bu çalışmada düşük moleküler ağırlıklı proteinler, yüksek moleküler ağırlıklı proteinler, enzimler, kalsiyum atılımı ve glomerüler filtrasyon hızları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve tüm bu değerler hasta grubunda kontrole göre daha yüksek bulunmuştur. İdrar NAG değerleri ise hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise idrar sodyum ve kreatinin değerleri hasta grubunda düşük bulunmasına karşın, NAG ve NAG indeksler hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. WH'nin klinik şekli ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen tek araştırma Wang ve ark.'nın (28) 2015 yılında yayınladıkları 691 yeni tanı almış erişkin Wilson hastasında yaptıkları çalışmadır. BUN, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin araştırıldığı çalışmada BUN ve kreatinin değerlerinin nörolojik tutulumlu olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda nörolojik sorunlu çocuklarda hiçbir parametrede anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak istatistiksel olmasa da NAG değeri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum nörolojik bulgularla gelen çocuklarda böbrekte de bakır depolanmasının yüksek olduğu ve NAG değerine yansıdığı şeklinde yorumlanabilir.

Olgularımızda kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonlarına olan etkisi incelendiğinde, yine istatistiksel olmasa da NAG ve NAG indeksin trientin kullananlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum trientin alan çocukların daha yoğunlukla nörolojik tutulumlu çocuklar olmasına bağlanabilir zira trientin D-penisilaminden daha az renal yan etkileri olan bir ajan olarak bilinmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada D-penisilamin alan hastaların ilaçlarının kesilmesini gerektiren durumlar

olarak %6,1 proteinüri, %1,2 nefrotik sendrom, %0,9 nefropati ve %0,6 hematüri bildirilmişken aynı çalışmada trientin tedavisinin sonlandırılmasını gerektiren renal komplikasyon %0,7 oranında nefropati olarak belirlenmiştir (29).

WH ve onun tedavisinde kullanılan ilaçların böbrek üzerindeki toksik etkilerinin patofizyolojisi iyi bilinmesine rağmen, günümüzde hangi parametrelerle ve nasıl değerlendirileceği konusunda tam olarak bir fikir birliği sağlanamamıştır. Proteinürinin tam olarak değerlendirilememiş olması, etik sebeplerle kontrol grubunda kan parametrelerine bakılamamış olmasına rağmen, küçük bir hasta grubundaki bu bulgularımızın gerek NAG, gerekse daha duyarlı ve yeni üriner belirteçlerin kullanıldığı, geniş hasta katılımlı, prospektif çalışmalarla desteklenmesinin bu konudaki fikir birliğini de geliştireceğini düşünüyoruz.

### *Etik*

Etik Kurul Onayı: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Etik kurul onay tarihi: 25.10.2012, karar no: 68). Hasta Onayı: Çalışma başlangıcında tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### *Yazarlık Katkıları*

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mukadder Ayşe Selimoğlu, Hamza Karabiber, Konsept: Yılmaz Tabel, Mukadder Ayşe Selimoğlu, Dizayn: Yılmaz Tabel, Veri Toplama veya İşleme: Fatma İlkur Varol, Ahmet Taner Elmas, Analiz veya Yorumlama: Mukadder Ayşe Selimoğlu, Yılmaz Tabel, Literatür Arama: Hamza Karabiber, Ahmet Taner Elmas, Yazan: Yılmaz Tabel.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408.
2. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. World J Hepatol 2015;7:2859-70.
3. Sozeri E, Feist D, Ruder H, Scharer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. Pediatr Nephrol 1997;11:307-11.

4. Bearn AG, Yu TF, Gutman AB. Renal function in Wilson's disease. *J Clin Invest* 1957;36:1107-14.
5. Leu ML, Strickland GT, Gutman RA. Renal function in Wilson's disease. response to penicillamine therapy. *Am J Med Sci* 1970;260:381-98.
6. Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: determination of urinary excretion of b<sub>2</sub>-microglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* 1969;48:1189-98.
7. Csáthy L, Pócsi I. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase determination in newborns and children: methods and diagnostic applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:575-87.
8. Price RG. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982;23:98-134.
9. Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, De Angelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978;64:751-60.
10. Watanabe K, Kojima K, Fukuda J, Ohbayashi K, Kobayashi T, Iwase S, et al. Reliability of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase as an indicator of renal tubular damage in neonates. *Biol Neonate* 1987;52:16-21.
11. Kavukcu S, Spylu A, Turkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okoyama* 2002;56:7-11.
12. <http://www.mdcalc.com/child-pugh-score-for-cirrhosis-mortality/> last accessed: 26.02.2016
13. Schonheyder F, Gregersen G, Hansen HE, Skov PE. Renal clearances of different aminoacids in Wilson's disease before and after treatment with penicillamine. *Acta Med Scand* 1971;190:395-9.
14. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-2.
15. Tesar V, Mokrejsova M, Marecek Z, Petryl J. Distal renal tubular acidosis in patients with Wilson's disease. *Sb Lek* 1991;93:315-23.
16. Paklar AV, Shrivastava MS, Padwal NJ, Padhiyar RN, Moulick N. Renal tubular acidosis due to Wilson's disease presenting as metabolic bone disease. *BMJ Case Reports* 2011.
17. Morgan HG, Stewart WK, Lome KG, Stowers JM, Johnstone JH. Wilson's disease and the Fanconi syndrome. *Q J Med* 1962;31:361-84.
18. Gül A, Sütçüoğlu S, Akman SA, Bakiler AR, Taştan M, Özgenc F, et al. A rare clinical presentation in Wilson's disease: renal involvement. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14:217-9.
19. Farallo M, Amoroso C, Frattini C, Ardissino G, Nebbia G. Nephrotic syndrome after treatment with d-penicilamin in a pediatric patient with Wilson's disease. *Pediatr Med Chir* 2012;34:234-6.
20. Lee Y, Lee ST, Cho H. D-penicilamin-induced ANA (+) ANCA (+) vasculitis in pediatric patients with Wilson's disease. *Clin Nephrol* 2016;19.
21. Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-2.
22. Zhuang XH, Mo Y, Jiang XY, Chen SM. Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease. *World J Pediatr* 2008;4:102-5.
23. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's Disease: A comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2015;16:6419-31.
24. Elsas LJ, Hayslett JP, Spargo BH, Durant JL, Rosenberg LE. Wilson's disease with reversible renal tubular dysfunction. Correlation with proximal tubular ultrastructure. *Ann Intern Med* 1971;75:427-33.
25. Jaffe IA, Treiser G, Suzuki Y, Ehrenreich T. Nephropathy induced by d-penicilamin. *Ann Intern Med* 1968;69:549-55.
26. Hosovski E, Sunderic D, Sindjic M. Functional and histologic changes in the kidney in copper poisoning in rats (in Serbo-Croatian). *Srp Arh Celok Lek* 1990;118:445-9.
27. Lau JYN, Lai CL, Wu PC, Pan HYM, Lin HJ, Todd D. Wilson's disease: 35 years experience. *QJM* 1990;278:597-605.
28. Wang H, Zhou Z, Hu J, Han Y, Wang X, Cheng N, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease. *Neurol Sci* 2015;36:2111-5.
29. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, et al; EUROWILSON Consortium. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1028-35.

# The Features of Anaphylaxis Cases Followed in the Pediatric Allergy Clinic

## Çocuk Alerji Kliniği'nde İzlenen Anafilaksili Olguların Özellikleri

Mahmut Doğru, İlknur Bostancı\*, Serap Özmen\*, Tayfur Giniş\*, Handan Duman Şenol\*

Zeynep Kamil Woman and Children's Disease Training and Research Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, İstanbul, Turkey

\*Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Disease Training and Research Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, Ankara, Turkey



### Abstract

**Introduction:** Anaphylaxis is a severe hypersensitivity reaction that can be life-threatening. The frequency of anaphylaxis varies among the societies. In this study, the demographic characteristics, clinical course, triggering agents and treatment approaches of the patients who were diagnosed with anaphylaxis in our pediatric allergy clinic were evaluated.

**Materials and Methods:** The medical records of children who received a diagnosis of anaphylaxis between 2010 and 2012 were retrospectively evaluated.

**Results:** Between 2010 and 2012, 39.371 patients were admitted to our outpatient clinic. Sixty-six patients (49 male, 17 female) with a mean age of 8.9±5.3 years were evaluated as anaphylaxis. In 37 of the cases, anaphylactic attack occurred at home. Dermatological symptoms were the most frequent complaints. A probable cause of anaphylaxis was identified in all the patients except for five of them (92.4%). Food was the cause of anaphylaxis in 25 of the cases, followed by hymenoptera sting in 22 patients and drugs in 14 patients. The most common causes of anaphylaxis according to age groups were food, hymenoptera sting and drugs (0-3 years, 4-14 years and over the age of 14, respectively). Antihistamines were applied to all patients. The other medications that were applied were corticosteroid, oxygen, intravenous fluids, adrenaline (21/66), and salbutamol.

**Conclusions:** The common cause of anaphylaxis in children is food allergens. However, the frequency decreases by age and other causes are more common than food. In our country, usage of adrenaline for the treatment of anaphylaxis is low.

### Keywords

Anaphylaxis, child, foods, adrenaline, tryptase

### Anahtar kelimeler

Anafilaksi, çocuk, besinler, adrenalin, triptaz

Received/Geliş Tarihi : 06.05.2016

Accepted/Kabul Tarihi : 19.10.2016

DOI:10.4274/jcp.58070

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:  
Mahmut Doğru MD, Zeynep Kamil Woman and Children's Training and Research Hospital, Clinic of Child Health and Diseases, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 505 270 35 14  
E-mail: mdmahmut@yahoo.com

©Copyright 2017 by Galenos Yayınevi  
The Journal of Current Pediatrics published by Galenos Yayınevi.

### Öz

**Giriş:** Anafilaksi hayatı tehdit edebilen, ciddi bir hipersensitivite reaksiyonudur. Anafilaksi sıklığı toplumlara göre değişmektedir. Bu çalışmada çocuk alerji kliniğimizde anafilaksi tanısı konulan hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri, tetikleyici ajanlar ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 2010-2012 yılları arasında anafilaksi tanısı konulan çocukların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Polikliniğimize 2010-2012 yılları arasında 39,371 hasta başvurdu. Yaş ortalaması 8,9±5,3 yıl olan 66 çocuk (49 erkek, 17 kız) anafilaksi olarak değerlendirildi. Olguların 37'sinde anafilaksi ev ortamında gerçekleşmişti. Dermatolojik semptomlar en sık başvuru şikayetleriydi. Beş hasta dışındaki tüm hastalarda (%92,4) olası anafilaksi nedeni tanımlandı. Besinler olguların 25'inde anafilaksi nedeniydi. Bunu takiben, olguların 22'sinde arı sokması, 14'ünde ilaçlar anafilaksi nedeniydi. Yaşlara göre en sık anafilaksi nedenleri besinler, arı sokması ve ilaçlardı (sırasıyla 0-3 yaş, 4-14 yaş ve 14 yaş üstü). Tüm hastalara antihistaminik uygulanmıştı. Uygulanan diğer ilaçlar kortikosteroid, oksijen, intravenöz sıvı, adrenalin (21/66) ve nebulize salbutamol idi.

**Sonuç:** Çocuklardaki anafilaksinin sık nedeni besin alerjenleridir. Fakat bu sıklık yaşla azalmaktadır ve diğer nedenler besinlerden daha sıktır. Ülkemizde anafilaksi tedavisinde adrenalin kullanımı düşüktür.

## Introduction

Anaphylaxis is a term used to describe the sudden onset of a potentially fatal, severe systemic hypersensitivity reaction (1). The actual frequency of this disorder remains unknown. However, it is widely believed to be higher than previously reported, particularly since anaphylaxis is associated with a spectrum of manifestations ranging from mild symptoms, which are underreported, to very severe and fatal presentations. The prevalence of anaphylaxis in the general population, regardless of triggering agent, is estimated to be between 0.05-2%, with a higher reported frequency in children (2,3). Results of recent studies point to an increase in the frequency of anaphylaxis over the years, particularly in the young (4). Data on the characteristics of anaphylaxis in Turkey is sparse (5-8). The aim of this study was to share our experience as a tertiary pediatric center with anaphylaxis, with reference to demographic characteristics, clinical course, triggering agents and approach to treatment.

## Materials and Methods

We used ICD-10 diagnostic codes to identify all children (under 18) presenting to the our outpatient clinic between 01.01.2010 and 31.12.2012, with an anaphylaxis. These codes included T78.2 (anaphylactic shock, undefined), T78.0 (anaphylactic shock due to adverse food reactions), T80.5 (anaphylactic shock due to serum), T88.6 (anaphylactic shock due to drugs). A diagnosis of anaphylaxis was made based on criteria put forth by the National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network (Table 1) (9). Details regarding patient demographics, presenting symptoms (dermatological, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, neurological, etc.), their onset and duration, triggering agent, underlying allergies, clinical course, presence of a biphasic reaction, recurrence rates and laboratory tests utilized were recorded. Patients with an identifiable trigger were subject to a skin prick test and/or specific immunoglobulin E (IgE) measurements after at least

6 weeks from an anaphylactic attack. Provocation tests were not performed due to ethical concerns.

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Zeynep Kamil Woman and Children's Diseases Training and Research Hospital (Date: 07.06.2013, No: 59) and adhered to the principles of Helsinki Declaration. Oral informed consent was obtained from all subjects and their parents.

### Skin Prick Test

The Quantitest used for the skin tests (Stallergenes SA, 92160, Antony, France) consisted of common aeroallergens (house dust, grass and tree pollen, molds, danders, and cockroaches) as well as suspected food allergens. In the event of a borderline result with any of the food allergens, a prick-to-prick test was performed directly from the suspected food. For patients with a

Table 1. Clinical criteria for diagnosing anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any 1 of the following 3 criteria is fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (eg, generalized hives, pruritus or flushing, and swollen lips-tongue-uvula) and at least 1 of the following;
  - a. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced peak expiratory flow, hypoxemia),
  - b. Reduced blood pressure or associated symptoms of end-organ dysfunction [eg, hypotonia (collapse), syncope, incontinence].
2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours);
  - a. Involvement of the skin-mucosal tissue (eg, generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula),
  - b. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced peak expiratory flow, hypoxemia),
  - c. Reduced blood pressure or associated symptoms [eg, hypotonia (collapse), syncope, incontinence],
  - d. Persistent gastrointestinal symptoms (eg, cramping abdominal pain, vomiting).
3. Reduced blood pressure after exposure to a known allergen for that patient (minutes to several hours);
  - a. Infants and children: low systolic blood pressure (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic blood pressure\*,
  - b. Adults: systolic blood pressure of less than 90 mmHg or greater than 30% decrease from that person's baseline.

Adapted from reference 6. \*Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mmHg from 1 month to 1 year, less than [70 mmHg + (2x age)] from 1 to 10 years, and less than 90 mmHg from 11 to 17 years, Normal heart rate ranges from 80 to 140 beats/min at age 1 to 2 years, from 80 to 120 beats/min at age 3 years, and from 70 to 115 beats/min after age 3 years

suspicion of a drug allergy, intradermal testing was performed using custom-made solutions containing the offending drug. All skin prick tests were applied on the anterior surface of the forearm. Histamine (10 mg/mL) and physiologic saline were used as positive and negative references, respectively. Skin reactions were evaluated 20 minutes after application of the skin test, and an induration of  $\geq 3$  mm was considered indicative of a positive reaction.

#### *Blood Sampling and Measurement of Serum Specific Immunoglobulin E and Tryptase Levels*

Measurements of specific IgE were made using a immunoCAP system (Pharmacia Diagnostic AB, Uppsala, Sweden). A value greater than class 0 ( $<0.35$  kU/L) was considered significant. Serum tryptase level was measured when the onset of symptoms was less than 3 hours. Serum tryptase levels were estimated by UniCAP (System ImmunoCAP Tryptase®, Pharmacia & Upjohn). According to the manufacturer, the interassay variability for tryptase levels between  $<1$  and 100 mg/L is  $<5\%$  and the upper 95<sup>th</sup> percentile for healthy nonallergic subjects is 11.4 kU/L. Levels above 11.4 kU/L was considered high.

#### *Statistical Analysis*

Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.0 (Chicago, USA) packet program. Values for continuous variables were given as either mean  $\pm$  standard deviation or as median, based on normality of distribution. The chi-square and Mann Whitney U tests were used to compare means, where applicable. A p-value of  $<0.05$  was considered indicative of statistical significance.

### **Results**

Out of the 39.371 children who presented to our outpatient clinic between 2010 and 2012, we reviewed the medical records for 241 children which were entered the above mentioned ICD-10 codes. Sixty-six (49 male, 17 female) of these cases met criteria for anaphylaxis, with a mean age of  $8.9 \pm 5.3$  years (0.9-18). The frequency of anaphylaxis in our clinic is thus 66/39.371 for two years. In 37 of our patients (56.1%) the anaphylactic attack occurred at home, with 6 patients (9.1%)

developing anaphylaxis in the hospital. In the remaining 23 patients (33.8%), anaphylaxis occurred in outdoors. The mean age of onset of anaphylaxis was  $81.9 \pm 63.7$  (2-208) months. Twenty-seven patients (40.9%) had a previous history of an atopic disorder (12 of the patients with asthma, 11 of the patients with allergic rhinitis, 9 of the patients with atopic dermatitis) while a family history was present in 25 patients (37.9%).

Dermatological symptoms were the most commonly reported presenting complaints in our patient population (65/66, 98.5%), followed by respiratory symptoms (55/66, 83.3%), cardiovascular symptoms (21/66, 31.8%), gastrointestinal symptoms (16/66, 24.2%) and neurological symptoms (11/66, 16.7%). A summary of presenting findings is provided in Table 2.

Table 2. Presenting symptoms of anaphylaxis in our study population

Symptom	n	%
<b>Dermatological</b>	<b>65</b>	<b>98.5</b>
Angioedema	64	94.0
Urticaria	59	89.4
Pruritus	32	48.5
<b>Respiratory</b>	<b>55</b>	<b>83.3</b>
Cough	41	62.1
Shortness of breath	41	62.1
Wheezing	22	33.3
Hoarseness	12	18.2
Cyanosis	6	9.1
Nasal discharge	4	6.1
Nasal blockage	1	1.5
Feeling of choking	1	1.5
Stridor	1	1.5
<b>Cardiovascular</b>	<b>21</b>	<b>31.8</b>
Syncope	12	18.2
Hypotension	9	13.6
Cyanosis	6	9.1
Palpitation	1	1.5
<b>Gastrointestinal</b>	<b>16</b>	<b>24.2</b>
Vomiting	13	19.7
Abdominal pain	6	9.1
Nausea	5	7.6
<b>Neurological</b>	<b>11</b>	<b>16.7</b>
Confusion	11	16.7



A probable cause of anaphylaxis could be identified in all patients except for five (61/66, 92.4%). Food allergens were the recognized cause of anaphylaxis in 25 (37.9%) of the patients, followed by a hymenoptera sting in 22 (33.3%) patients and drugs in 14 (21.2%) patients. Beta-lactam antibiotics were the most common cause of drug-related anaphylaxis, whereas milk and dairy products were the most frequently encountered food allergens. *Vespula* spp were responsible for anaphylaxis in 20 (90.9%) of the patients who developed a reaction due to a hymenoptera. About half of the cases of drug-related anaphylaxis occurred in the hospital. A summary of triggers of anaphylaxis is shown in Table

Table 3. Triggers of anaphylaxis in our study population and diagnostic evaluation

Triggers	n	%	Skin test	Specific IgE	Clinical history
<b>Foods</b>	<b>25</b>	<b>37.9</b>			
Cow's milk	11	16.7	+	+	+
Hazelnut	2	3	+	+	+
Egg	2	3	+	+	+
Lentil	2	3	+	-	+
Wheat	2	3	+	+	+
Goat's milk	1	1.5	+	-	+
Peach	1	1.5	+	-	+
Walnut	1	1.5	+	-	+
Almond	1	1.5	+	-	+
Kiwi	1	1.5	+	-	+
Banana	1	1.5	+	-	+
<b>Insect venom</b>	<b>22</b>	<b>33.3</b>			
<i>Vespula</i> spp	20	30.3	+	+	+
Honeybee	2	3	+	+	+
<b>Drugs</b>	<b>14</b>	<b>21.2</b>			
Betalactam antibiotics	6	9.1	+	-	+
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	2	3	-	-	+
Anesthetics	2	3	+	-	+
Vaccines	2	3	+	-	+
Esomeprazole	1	1.5	+	-	+
Paracetamol	1	1.5	+	-	+
<b>Idiopathic</b>	<b>5</b>	<b>7.6</b>	-	-	+

IgE: Immunoglobulin E

3. The most common causes of anaphylaxis according to age groups are foods, hymenoptera sting and drugs (respectively 0-3 years, 4-14 years and over the age of 14) (Figure 1).

Twenty-nine of our patients (43.9%) had a previous history of anaphylaxis with the identified allergen (15 of the patients with a food-related anaphylaxis-milk is the most common, 8 of the patients with venom-associated anaphylaxis, and 6 of the patients with drug-related anaphylaxis).

The mean time between the manifestation of symptoms and exposure to the allergen was  $28.6 \pm 27.9$  minutes (2-120, median: 20). A biphasic reaction was observed in four of the patients, whose symptoms recurred hours (most within 10 hours) after resolution of the initial phase. All patients received an antihistamine (mostly pheniramine maleate IM), followed by a corticosteroid (mostly Methyl prednisolone IM, Dexamethasone IM) in 64 (97.0%) patients, oxygen in 42 patients (63.6%), intravenous fluids in 29 patients (43.9%), epinephrine in 21 patients (31.8%), and a nebulized salbutamol in 17 patients (25.8%).

Thirty of the patients (45.5%) required hospitalization, with a mean duration of stay of  $33.2 \pm 26.4$  hours (8-120). Only seven patients required observation for more than 24 hours. Overall, it took anaphylactic symptoms an average of  $87.2 \pm 69.8$  minutes (10-480) to resolve. Tryptase measurement was made in 9 patients, and an elevated level of

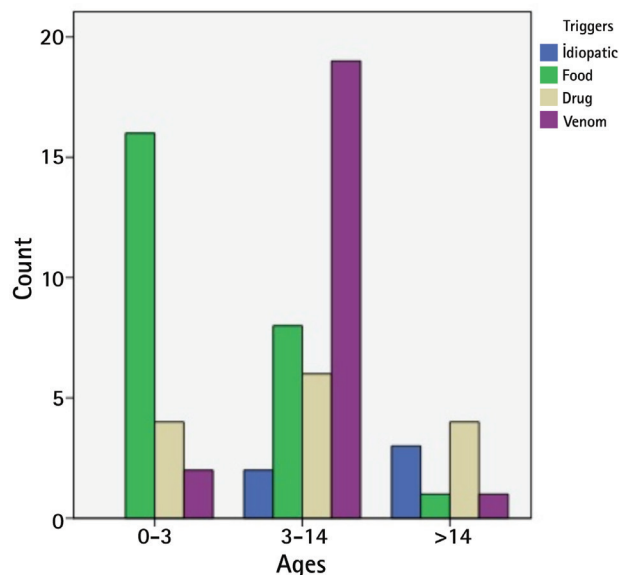


Figure 1. Causes of anaphylaxis according to age groups

11.4 kU/L was observed in only two of them (due to anesthetic and hymenoptera). An epinephrine auto-injector had been prescribed for all patients.

## Discussion

Anaphylaxis is defined as a potentially fatal serious hypersensitivity reaction of sudden onset (1). It is the most serious clinical consequence of allergy, which can cause death when diagnosis and treatment of anaphylaxis is delayed. Anaphylaxis is an underdiagnosed condition since some of its features are shared by other clinical conditions. There are very few studies from Turkey on anaphylaxis (5-8).

Most of our cases (74.2%) were male, with particular prominence in patients under the age of 15 years, while in older patients, females were more prominent (10). A similar male predominance was reported in other studies (5,6,8,11,12). Annual frequency of anaphylaxis for our outpatient pediatric allergy clinic was 0.084%. Previously, the prevalence of anaphylaxis in the general population, regardless of the trigger, was estimated to be between 0.05-2% (2). However, in a more recent study it has been reported that all-cause anaphylaxis affects 6.7-70/100000 individuals annually (13). In a recent study, the frequency of anaphylaxis in patients admitted to the emergency room was found as 3.3/100000/year (14). Anaphylaxis is known to occur more commonly in children (3). In a study by Decker et al. (3), the reported annual prevalence of anaphylaxis for all ages was 49.8/100000 individuals, compared to 70/100000 individuals in patients under the age of 19 years. Recent studies have shown an increasing trend in the frequency of anaphylaxis, particularly in the very young (4). In two studies by the same work group, an increase in the annual frequency of anaphylaxis from 21/100000 individuals between 1983-1987 to 49/100000 individuals between 1990-2000 was observed (3,15).

More than half of our cases with anaphylaxis occurred at home, which is an expected result considering young children tend to spend most of their time indoors. This is similar with the results of other studies (11,16,17).

An allergic disorder was present in 40.9% of our patients with anaphylaxis, similar to the rate of 40.3% reported by Thong et al. (18), and lower than the 58.8% rate reported by Decker et al. (3).

In our patient group, dermatological, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal and neurological symptoms occurred with decreasing frequency, a result was consistent with findings of other studies in the literature, with reported rates of 80-90%, 70%, 45%, 30-45% and 15%, respectively. Urticaria and angioedema were the most common presenting symptoms (13,19).

Food allergens were the most commonly identified cause of anaphylaxis in our patient population, with milk and dairy products at the forefront, followed by hazelnuts, eggs, lentils and wheat. Numerous other studies have also reported food as being the most common cause of anaphylaxis (3,5,11,12,15,17-21). Triggering food allergens differ according to the dietary habits of the population studied. For example, while De Swert et al. (11) reported peanuts to be the most common cause of anaphylaxis in their study population, in another study by Thong et al. (18) crustacean shellfish was the most frequently identified triggers. On the other hand, milk and fish were mainly implicated in a study by Novembre et al. (17).

Hymenoptera stings were the second most frequent cause of anaphylaxis in our study. In two studies by Decker et al. (3) and Orhan et al. (5), hymenoptera stings were the most common cause of anaphylaxis. Drugs were the third most frequent cause of anaphylaxis in our study, with beta lactam antibiotics at the top of the list, followed by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), anesthetics, and vaccines. Unlike in children, drugs are the leading cause of anaphylaxis in adults, occurring mainly in middle-aged individuals and the elderly. Similarly in our study, drugs are the most common cause of anaphylaxis over the age of 14. Antibiotics, particularly beta-lactams, along with NSAIDs are the main allergens implicated as a cause of anaphylaxis (13). While some studies in the literature list drugs as the second most frequent cause of anaphylaxis (11,17,20), other investigators like Pumphrey and Roberts (22) and Cianferoni et al. (23) reported drugs to be the leading cause in patients with fatal anaphylaxis or those hospitalized for anaphylaxis. Half of the drug related anaphylaxis in our study required hospitalization due to anaphylaxis.

About half of our patients gave a previous history of anaphylaxis, particularly in those for whom a food allergen was the identified cause of the reaction. De Swert et al. (11) also reported on similar findings in

their study, where they stressed on the importance of patient education with regard to the avoidance of the offending allergen.

The times between the development of anaphylaxis symptoms and exposure to the offending allergen observed in our study (2-120 minutes) is consistent with those reported in the literature (11,17,22). Symptoms of anaphylaxis usually manifest within 5-30 minutes of parenteral introduction of an allergen, however this period may sometimes extend beyond 1 hour. With oral exposure, symptoms usually develop within the first two hours (21).

Anaphylactic symptoms may recur hours after apparent resolution of initial symptoms. This is defined as a biphasic reaction, which has been reported to mostly occur within 10 hours of the initial attack. The reported incidence of biphasic reactions is between 1-23% (24). In our study, such a reaction was observed in 6.1% of patients.

Antihistamines were the most commonly used drugs for the treatment of anaphylaxis, a result similar to findings from previous studies (2,5,6,11,14). Even though antihistamines are considered a second line treatment option for the management of anaphylaxis, this group of drugs are still widely used as the first treatment of choice in our country (5,6). Adrenalin was used in nearly third of our patients. Adrenalin was reported to have been used in 32.3% of patients studied by Orhan et al. (5) and 44.4% of patients in a study by Vezir et al. (7). Epinephrine was mainly used to treat drug-related anaphylaxis, or in attacks that developed in the hospital. Failure to inject epinephrine promptly in patients with anaphylaxis occurs because of a lack of recognition of signs and symptoms, delayed diagnosis, perception that the episode is mild, preference for using an oral H1-antihistamine, and fear of side effects. Epinephrine should be administered as soon as the diagnosis of anaphylaxis is suspected.

Due to the lack of controlled studies how long patients with anaphylaxis will be observed, is undefined. The duration of follow-up differs with every patient, and a decision should be made taking into consideration the patient's general condition and the proximity of his/her place of residence to a healthcare facility. Some authors suggest that patients with moderate-severe anaphylaxis, those with active asthma, a history of a biphasic reaction and/or continuing risk of drug absorption should be followed

up for 8-24 hours (21). While 45.5% of our patients required hospitalization, duration of stay was longer than 24 hours in only 7 patients.

Recently a multicenter study containing twelve centers with a number of 137 patients, two hundred and twenty-four anaphylactic events was reported. They reported 43.8% of the episode occurred at home. The symptoms, triggers and treatment of the patients of the study were similar to our patients. The difference with our study was occurrence of death (5).

Laboratory tests may be useful to confirm a diagnosis of anaphylaxis or to exclude the presence of other disorders that may mimic anaphylaxis. Measurement of serum tryptase, which should ideally be performed within moments of an anaphylactic attack, was performed in only 9 of our patients, and elevations were observed in only two patients. This may be attributed to inadequate blood sampling technique, as specimens needed to be centrifuged and extracted serum samples to be frozen almost immediately to obtain accurate measurements. On the other hand, serum tryptase levels are seldom increased when anaphylaxis is triggered by food or when hypotension or shock is absent (13).

## Conclusions

Food allergens are the most common cause of childhood anaphylaxis in our study, with most cases occurring at home. But this frequency decreases with age and other factors (i.e drugs, venoms) become more common than food allergens. The usage of epinephrine rates for the treatment of anaphylaxis are quite low in Turkey, highlighting the need for doctor-oriented education aimed at raising awareness.

## Ethics

Ethics Committee Approval: Zeynep Kamil Woman and Children's Diseases Training and Research Hospital (Date: 07.06.2013, No: 59), Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Mahmut Doğru, Handan Duman Şenol, Tayfur Giniş, Concept: Mahmut Doğru, İlknur Bostancı, Serap Özmen, Design: Mahmut

Doğru, İlknur Bostancı, Serap Özmen, Data Collection or Processing: Mahmut Doğru, Handan Duman Şenol, Tayfur Giniş, Analysis or Interpretation: Mahmut Doğru, İlknur Bostancı, Serap Özmen, Handan Duman Şenol, Tayfur Giniş, Literature Search: Mahmut Doğru, İlknur Bostancı, Serap Özmen, Writing: Mahmut Doğru, İlknur Bostancı, Serap Özmen, Handan Duman Şenol, Tayfur Giniş.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

## References

1. Simons FE, Arduşo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al; World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-99.
2. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
3. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-5.
4. Shen Y, Li L, Grant J, Rubio A, Zhao Z, Zhang X, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (US) and Shanghai: a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int* 2009;186:1-5.
5. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1767-76.
6. Serbes M, Can D, Atlıhan F, Günay I, Asilsoy S, Altınöz S. Common features of anaphylaxis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:255-60.
7. Vezir E, Erkoçođlu M, Kaya A, Toyran M, Özcan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:239-46.
8. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:233-8.
9. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-80.
10. Simons FER, Peterson S, Black C. Epinephrine dispensing for out-of-hospital treatment of anaphylaxis in infants and children: a population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:622-6.
11. De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur J Pediatr* 2008;167:1251-61.
12. Sheehan WJ, Graham D, Ma L, Baxi S, Phipatanakul W. Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:850-2.
13. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (Suppl 2):161-81.
14. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:98-104.
15. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452-6.
16. Mehl A, Wahn U, Niggeman B. Anaphylactic reactions in children-a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440-5.
17. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:E8.
18. Thong BY, Cheng YK, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Anaphylaxis in adults referred to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:529-34.
19. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66:1-14.
20. Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V. Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;756:11-7.
21. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. China, Elsevier; 2009. p.1027-49.
22. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273-6.
23. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
24. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217-26.

# Serebral Palsili Çocuklarda Temporomandibular Eklem Değerlendirmesi

## Temporomandibular Joint Assesment in Children with Cerebral Palsy

Özden Canbay, Esra Doğru Hüzmeli, Nihan Katayıfçı, Mesut Çelik

Mustafa Kemal Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Hatay, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Bu çalışma, Serebral palsili (SP) çocuklarda temporomandibular eklemi (TME) fonksiyonel yönden değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bireylerin demografik bilgileri alındıktan sonra, TME tutukluluğu, salya varlığı, beslenme özellikleri, ağız içi splint kullanımı, ağrı, solunum, epilepsi öyküsü, çiğneme özellikleri ve hastalığının sorgulandığı sorular hastaya ve/veya hasta yakınına yöneltildi. Mandibula hareketliliği uzunluk ölçümüyle, boyun kas kuvveti manuel kas testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan SP'li bireylerin %15'inde çenede hassasiyet durumu, tutukluluk ve kilitleme durumu, %30'unda baş ağrısı, %25'inde brüksizm, %15'inde tırnak yeme alışkanlığı ve %25'inde kulak ağrısı olduğu bulundu. Yutma güçlüğünün erkek bireylerde kız bireylere göre daha fazla olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** SP'li çocuklarda TME problemlerinin olduğu görülmüştür. Bu konuyla ilgili çalışmalar kısıtlı olduğundan TME bozukluklarının önlenmesi ve tedavisine yönelik çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmüştür.

### Anahtar kelimeler

Serebral palsy, temporomandibular eklem, epilepsi

### Keywords

Cerebral palsy, temporomandibular joint, epilepsy

Geliş Tarihi/Received : 26.01.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 14.11.2016

DOI:10.4274/jcp.85057

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Esra Doğru Hüzmeli, Mustafa Kemal Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Hatay, Türkiye  
Tel.: +90 541 804 94 41  
E-posta: esradogru001@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi  
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

### Abstract

**Introduction:** Aim of this study was to functionally evaluate temporomandibular joint (TMJ) in children with Cerebral palsy (CP).

**Materials and Methods:** After recording the individual's demographic information, questions about TMJ stiffness, presence of saliva, nutrition, oral splint, pain, respiratory system, history of epilepsy, chewing problems and disease were asked to the individuals and/or parents. Mandibular mobility was evaluated with length measurement and neck muscle strength was evaluated with manual muscle test.

**Results:** It was found that 15% individuals with CP who participated in the study, had jaw sensitivity, stiffness and locked up, 30% had headache, 25 % had bruxism, 15 %had nail biting and 25 % had otalgia. Swallowing problems were seen majorly in boys than girls ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** It was seen that children with CP have TMJ problems. Literature on this area is limited so it was thought that research is needed about prevention and treatment of TMJ disorders.

## Giriş

Serebral palsy (SP), beyinde ilerleyici olmayan bir lezyon sonucu oluşan ancak yaşla değişebilen, aktivite limitasyonuna yol açan, kalıcı motor işlev, postür ve hareket gelişim bozukluğudur. Bu motor bozukluğa duysal, bilişsel, iletişim, algılama, epilepsi, davranış bozuklukları ve ikincil kas iskelet sorunları eşlik edebilmektedir (1).

SP tablosu doğum öncesinde, doğum sırasında ve doğum sonrası erken dönemde oluşan beyin lezyonları sonucunda görülmektedir. Beynin erken gelişim dönemi ilk 18 ay olmakla birlikte 6 yaşa kadar oluşan ve ilerleyici olmayan beyin lezyonlarının tümü SP olarak adlandırılmaktadır (2). SP, çocukları etkileyen en yaygın hastalıklardan biridir. SP prevalansı, pek çok toplumda ortalama olarak 1000 canlı doğumda 2-3 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de ise SP prevalansının 1000 canlı doğumda 4,4 olduğu belirtilmiştir (3-6).

Ağız bölgesindeki yapıların kullanım bozukluğuna bağlı problemler, SP’li çocukların yaşamını etkileyen olumsuzluklar arasında önemli bir yere sahiptir. Dudak/dil fonksiyonlarının yetersiz olması, çene stabilizasyonunda güçlük ve algı problemleri; beslenmenin oral hazırlık evresini etkileyerek, öksürme, tıkanma, ağız suyunun akması gibi sorunlara yol açmaktadır (7). Çünkü oral motor fonksiyonlardaki anormallik, besinlerin ağızdaki hareketini engellemekte ve aspirasyon riskini arttırmaktadır (8). SP’de görülen oral motor problemler; ilk 12 ayda emme (%57) ve yutma (%38) problemleri şeklinde görülmektedir (9). İleri tutulumlu SP’li çocukların %68,2’sinde aspirasyon olduğu bulunmuştur. SP’li çocukların yaklaşık 1/3’ünün altı ayda en az bir pulmoner enfeksiyon geçirdiği belirtilmektedir (9). Motor koordinasyon bozukluğu dudak ve dil hareketlerinde bozukluk ve yetersizliklere yol açabilmekte ve dolayısıyla da beslenme güçlükleri ve malnütrisyonuna neden olmaktadır (10). Azalmış fasiyal tonus, yetersiz baş kontrolü, seyrek yutkunma sonucu üretilen salyanın birikimi ve oral duysal problemler sebebi ile de salya akma sorunu görülmektedir. Sık görülen bu problem hastaların %10’unda ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve hastanın sosyal yaşantısını olumsuz etkilemektedir (11,12).

Literatürde SP’li çocuklarda konuşma bozukluğunun yaygın ve motor bozukluğun tipi ve

ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bunun göğüs kafesi kaslarının tutulumuna bağlı solunum, larinks kaslarının tutulumuna bağlı fonasyon ve oral motor fonksiyon bozukluğuna bağlı artikülasyon güçlüklerinden kaynaklandığı görülmektedir (2). Konuşma bozukluğunun diskinezide %95, tetraplejide %85, hemiplejide %30, diplejide %20 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (8). SP’li çocuklarda motor disfonksiyondan kaynaklanan bu problemlerin yanı sıra temporomandibular eklem (TME) disfonksiyonun da olduğu belirtilmektedir. Yüz SP’li çocukta yapılan bir çalışmada %29’unda kısıtlanmış TME olduğu ve bunun beslenme başta olmak üzere birçok fonksiyonu olumsuz etkilediği görülmüştür (13). Bunun sonucunda konuşma etkilenmekte, dizartri ve disfaji görülebilmektedir (14).

Bu çalışma, SP’li çocuklarda TME fonksiyonel yönden değerlendirip sonuçları analiz etmek amacıyla yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Örneklem

Çalışmaya SP tanısı konmuş, ağır mental problemi olmayan ve özel rehabilitasyon merkezlerinde tedavi gören 1-16 yaş aralığında ( $5,85 \pm 3,96$ ) 20 birey alındı.

### Veri Toplama Araçları ve Sınıflandırma Kriterleri

Bireylerin demografik bilgileri alındıktan sonra, TME tutukluluğu, salya varlığı, beslenme özellikleri, ağız içi splint kullanımı, ağrı, solunum, epilepsi öyküsü, çiğneme özellikleri ve hastalığının sorgulandığı sorular hastaya ve/veya hasta yakınına yöneltildi. Mandibula hareketliliği uzunluk ölçümüyle, boyun kas kuvveti manuel kas testi ile değerlendirildi.

### Mandibular Depresyon

Hareket sagittal düzlemde mediolateral ekseninde oluşur. Fonksiyonel olarak mandibula 35-50 mm deprese olabilir. Ortalama normal eklem hareketi değeri 43,5-52,1 mm’dir. Ölçüm üst ve alt kesici dişler arası uzaklığın cetvel ile ölçülmesi ile yapıldı. Normal aktif harekette depresyon sırasında lateral deviasyon olmamasına dikkat edildi (15).

### Mandibula Protrüzyonu

Hareket transvers düzlemde oluşur. Normalde alt kesici dişler üst kesici dişlere göre 6-9 mm önde olmalıdır. Bu mesafe 3-10 mm'ye kadar değişebilir. Değerlendirme kişinin yardımıyla mandibulanın öne çekilmesiyle yapıldı. Bir direnç hissedildiği ve baş öne doğru gelmeye başladığı zaman hareket bitirildi (15).

### Mandibulanın Lateral Deviasyonu

Hareket transvers düzlemde oluşur. Sağa ve sola olan hareketler benzer olmalıdır. Normalde hareket bu mesafe 6-10 mm arasında değişebilmektedir. Ölçüm üst ve alt köpek dişleri arasındaki mesafenin cetvel ile ölçülmesiyle yapıldı (15).

Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 17/04/2014-72 protokol numarası ile çalışmanın etik onayı alınmış ve ailelere çalışma ile ilgili gerekli bilgilendirme yapılarak onam formu imzalatılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Katılımcıların yapılan değerlendirme sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılması amacıyla yapılan istatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Nicel değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

### Bulgular

Çocukların yaş, boy ve kilo bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Bireylerin SP tipleri sorgulandı ve 6'sının kuadruplejik SP, 4'ünün hemiplejik SP, 2'sinin diplejik SP, 3'ünün ataksik SP, 3'ünün hipotonik SP ve 2'sinin miks tip olduğu görüldü.

Çocukların çiğneme yönü alışkanlıkları incelendiğinde %90'ının iki tarafta, %5'inin sadece sağ ve %5'inin sadece sol tarafta çiğnediği bulundu.

Tablo 1. Katılımcıların yaş, boy, kilo bilgileri

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± Standart sapma
Yaş (yıl)	1,00	16,00	5,85±3,96
Boy (cm)	53,00	156,00	101,85±24,16
Kilo (kg)	7,00	51,00	18,20±10,62

Solunum parametrelerinden solunum tipi değerlendirmesinde interkostal solunum yapan %5, abdominal solunum yapan %5, kombine solunum yapan %90 idi. Bireylerin %95'inin simetrik solunum, %5'inin asimetrik solunum yaptığı ve solunum sıkıntısı yaşayan bireylerin oranının %15 olduğu kaydedildi.

Çene açmada tutukluluk ile çenede hassasiyet ( $p=0,430$ ), kulak ağrısı ( $p=0,278$ ), brüksizm ( $p=0,0718$ ), baş ağrısı ( $p=0,219$ ) arasında anlamlı fark bulunmamıştır; ancak çene açmada tutukluluk ile çene açmada klik sesi ( $p=0,046$ ) arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Bireylerin %15'inde çene açılırken klik sesi olduğu, %15'inde çenede hassasiyet ve kilitlenme olduğu; hiçbirinin ağız splinti kullanmadığı bulundu. Bireylerin %30'unda baş ağrısı; %25'inde kulak ağrısı; %20'sinde çenede palpasyon ile ağrı olduğu saptandı (Tablo 2).

Çalışmamıza alınan çocukların boyun kas kuvveti incelendiğinde, boyun ekstansörlerinin fleksörlerden zayıf olduğu saptandı (Tablo 3).

Beslenme tipi, emzik kullanımı süresi ve anne sütünden kesilme süresi cinsiyete göre değişmezken, yutma güçlüğünün sadece erkek çocuklarında olduğu görüldü (Tablo 4).

Epilepsi tanısı olan çocukların salya akıntısının daha fazla olduğu saptandı ( $p=0,040$ ) (Tablo 5). Ancak

Tablo 2. Çenede klik sesi, tutukluk, kilitlenme, hassasiyet, splint kullanımı ve ağrı özellikleri

		n (20)	(%)
Çene açmada klik sesi	Yok	17	85
	Sağ	1	5
	Bilateral	2	10
Ağız splinti kullanımı	Evet	0	0
	Hayır	20	100
Çenede tutukluk kilitlenme	Var	3	15
	Yok	17	85
Çenede hassasiyet	Var	3	15
	Yok	17	85
Palpasyonda ağrı	Negatif	16	80
	Pozitif	4	20
Baş ağrısı	Var	6	30
	Yok	14	70
Kulak ağrısı	Var	5	25
	Yok	15	75

epilepsi varlığı ile diş çürüğü arasında anlamlı fark olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).

### Tartışma

SP'li çocukların büyük oranında TME sorunları oluşmaktadır. TME'ye ait yakınmaların çoğu çevredeki yumuşak doku kökenli ağırlı uyaranların

Tablo 3. Boyun fleksör ve ekstansör kas kuvveti değerlendirilmesi sonuçları

	Kas kuvveti	n (20)	%	p
Boyun fleksörleri	5	8	40	<b>0,025*</b>
	4	8	40	
	3	0	0	
Spastisiteden dolayı bakılamayanlar	4	4	20	
	5	1	5	
	4	11	55	
	3	4	20	
Boyun ekstansörleri	5	1	5	
	4	11	55	
	3	4	20	
	Spastisiteden dolayı bakılamayanlar	4	4	20

\*Mann-Whitney U test  $p<0,05$

Tablo 4. Beslenme parametrelerinin cinsiyetle ilişkisi

Değişken	Erkek		Kız		p	
	%	n	%	n		
Beslenme tipi	Katı	12	100	6	75	0,189
	Püre	0	0	1	12,5	
	Sıvı	0	0	1	12,5	
	Toplam	12	100	8	100	
Emzik kullanım süresi	6 ay	2	16,7	0	0	0,450
	1 yıl	3	25	3	37,5	
	Kullanmadı	7	58,3	5	62,5	
	Toplam	12	100	8	100	
Anne sütü alınma süresi	6 ay↓	5	41,7	1	12,5	0,208
	6 ay-1 yaş	2	16,6	2	25	
	1-2 yaş	5	41,7	3	37,5	
	Devam ediyor	0	0	2	25	
Yutma güçlüğü	Toplam	12	100	8	100	<b>0,035*</b>
	Evet	5	41,7	0	0	
	Hayır	7	58,3	8	100	
Toplam	12	100	8	100		

\* $\chi^2$  kare testi  $p<0,05$

çene eklemi hareketlerini etkilemesinden kaynaklanır. Çevresel yumuşak doku sorunları, hassas bir koordinasyon gerektiren TME'de zorlanmalara ve organik bozukluklara neden olabilmektedir. Çene eklemi çevresindeki yumuşak dokular içinde kontraktıl eleman olan kasların rolü çok önemlidir. Tüm kraniyoservikal bölge kasları birbirinden etkilendiği gibi, çene eklemi kaslarının da servikal bölge kaslarından etkilendiği bilinmektedir. Servikal bölge kaslarının başın pozisyonunu sağlama ve çene eklem hareketleri sırasında boynu uyum içinde stabilize etme görevleri çok önemlidir (16). Başın pozisyonunu sağlamada ve servikal bölgenin fleksiyonunda rol oynayan sternokleidomastoid kası da mandibulanın hareketlerinin etkinliğini arttırmaktadır (17). Çalışmada dahil edilen bireylerin büyük oranının boyun fleksörlerinin kas kuvvetinin iyi düzeyde olduğu görülmüştür. Çene açmada klik sesinin varlığının az olması boyun fleksörlerinin kuvvetinin TME üzerine olan destekleyici özelliğine bağlanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde TME bozukluklarından ileri gelen bruksizm sorununun, normal çocuklarda %15,29 oranında görülürken SP'li çocuklarda %25-%32 oranlarında olduğu belirtilmiştir (17). Çalışmamızda literatüre paralel olarak bireylerde %25 oranında bruksizm olduğu görülmüştür.

SP'li hastalarda pulmoner problemler sık olarak görülmektedir. SP, uzun hastane yatışı ve ölüme neden olabilecek beyin hasarından kaynaklı solunum kaslarının işlev görememesi nedeniyle ortaya çıkan solunum disfonksiyonunu içerir (18). Çalışmamızda literatürde görülenin aksine bireylerin çoğunun kombine ve simetrik solunum yaptığı görülmüştür.

Oral motor problemler dahilinde SP'de ilk 12 ayda emme ve yutma problemlerinin yaygın olduğu

Tablo 5. Epilepsinin bazı değişkenlerle ilişkisi

Değişken		Epilepsi var		Epilepsi yok		u	p
		%	n	%	n		
Dişlerde çürük-dolgu varlığı	Evet	5	71,4	7	53,8	35,5	0,456
	Hayır	2	28,6	6	46,2		
Salya akıntısı	Normal	2	28,6	10	76,9	23,50	<b>0,040*</b>
	Artmış	5	71,4	3	23,1		

\*Mann Whitney U test  $p<0,05$



görülmektedir (8). Oral motor fonksiyonlardaki anormallik besinlerin ağızdaki hareketini engellemekte ve aspirasyon riskini artırmaktadır (9). Çalışmaya dahil edilen bireylerin %25'inin yutma gücünü çektiği görülmüştür. Yutma gücünü çeken bireylerin hepsinin erkek çocuğu olduğu bulunmuştur.

SP'nin önemli sorunlarından biri olan epileptik nöbetler hastaların büyük oranında görülmektedir. Epileptik nöbetlerin, postnatal hemiplejik ve kuadriplejik SP'li hastalarda daha yaygın ve hemiplejik ve diskinetiklerde daha ender olduğu belirtilmiştir (18,19). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, SP'li bireylerin %35'inde epilepsi ve epileptik nöbetler olduğu görülmüştür. Epilepsisi olan bireylerin %71,4'ünde, epilepsisi olmayanların ise %53,8'inin dişlerde çürük dolgu olduğu bulunmuştur. Epilepsisi olan bireylerin antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olarak yüksek oranda diş problemi yaşadıkları düşünülmektedir.

Diş problemleri de SP'nin önemli sorunlarından bir tanesidir. Primer veya hiperbilirubinemi nedeniyle diş minesini bozukluğu, spastisiteye bağlı maloklüzyon, beslenme bozukluğuna bağlı çürük, antiepileptik kullanımına bağlı jiniyal hiperplazi görülebilmektedir (2). SP'li çocuklar kronik salya akışı, besin ve sekresyonların kontrolündeki zayıflığa bağlı olarak diş çürükleri açısından artmış risk taşımaktadırlar. Bu durum ajitasyonda artışa neden olan spastisiteyi kötüleştiren, ailenin bakımında güçlüğü neden olan bir ağrı kaynağıdır. Çocuklar için sosyal açıdan ters etkileri aşıkardır (19,20). Çalışmamızdaki bireylerden %60'ında diş çürüğü ve/veya dolgu olduğu görülmüştür.

## Sonuç

SP'li hastalarda azalmış, fasiyal tonus, yetersiz baş kontrolü, seyrek yutkunma sonucu üretilen salyanın birikimi, oral duyusal problemler sebebi ile salya akması sorunu görülmektedir. Sık görülen bu problem %10 hastada ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve hastanın sosyal yaşantısını olumsuz etkilemektedir (11,12,21). Çalışmamızda epilepsisi olan bireylerin salya akımının epilepsisi olmayan bireylere göre fazla olduğu görülmüştür.

Bireylerin kaba motor fonksiyon düzey ölçümleri yapılmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 17/04/2014-72 protokol numarası ile çalışmanın etik onayı alınmıştır, Hasta Onayı: Ailelere çalışma ile ilgili gerekli bilgilendirme yapılarak onam formu imzalatılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Özden Canbay, Esra Doğru Hüzmeli, Dizayn: Özden Canbay, Esra Doğru Hüzmeli, Nihan Katayıfçı, Veri Toplama veya İşleme: Mesut Çelik, Özden Canbay, Analiz veya Yorumlama: Esra Doğru Hüzmeli, Literatür Arama: Özden Canbay, Esra Doğru Hüzmeli, Yazan: Esra Doğru Hüzmeli, Özden Canbay, Nihan Katayıfçı, Mesut Çelik.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A Report: The Definition And Classification Of Cerebral Palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl 2007;109:8-14.
2. Berker N, Sussman M, Deniz E. Genel Kavramlar. In: Yalçın S, Berker N, Dormans J, Sussman M, editors. Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon. İstanbul Mas Matbaacılık; 2000. p. 15-51.
3. Dursun N. Serebral Palsi. In: Oğuz H, Dursun E, editors. Tıbbi Rehabilitasyon. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. p. 957-74.
4. Matthews DJ, Wilson P. Cerebral Palsy. In: Molnar GE, Alexander MA, editors. Pediatric Rehabilitation, 3rd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc; 1999;193-219.
5. Rosen MG, Dickinson JC. The incidence of Cerebral Palsy. Am J Obstet Gynecol 1992;167:417-23.
6. Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of Cerebral Palsy in Turkish Children Between The Ages of 2 And 16 Years. Dev Med Child Neurol 2006;48:413-6.
7. Şenyılmaz PB, Yılmaz Ş. Serebral Palsi'deki Ağız-Dil-Dudak Kullanım Bozukluğu Tedavisinde Innsbruck Sensorimotor Activator And Regulator (ISMAR) Kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51:206-9.
8. Vitale MG, Roye EA, Choe JC, Hyman JE, Lee FY, Roye DP Jr. Assessment of Health Status In Patients With Cerebral Palsy: What is the Role of Quality-of-Life Measures? J Pediatr Orthop 2005;25:792-7.
9. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The Epidemiology of Cerebral Palsy: Incidence, Impairments And Risk Factors. Disabil Rehabil 2006;28:183-91.

10. İrdeseli J. Serebral Palsi Rehabilitasyonu İn: Özcan O, Arpacioğlu O, Turan B (Eds). Nörorehabilitasyon, Güneş-Nobel Tıp Kitapevi, Bursa, 2000:137-55.
11. Dormans JP, Pellegrino L. Caring for Children with Cerebral Palsy: A Team Approach. Brookes Publishing Company 1998;496.
12. Molnar GE, Alexander MA. Pediatric Rehabilitation; Hanley Belfus Inc; 1999; 193-213.
13. Gangil A, Patwari AK, Aneja S, Ahuja B, Anand VK. Feeding Problems İn Children With Cerebral Palsy. Indian Pediatr 2001;38:839-46.
14. Ortega AOL, Guimaraes, AS, Ciamponi AL, Marie SKN. Frequency Of Temporomandibular Disorder Signs İn Individuals With Cerebral Palsy. J Oral Rehabil 2008;35:191-5.
15. Otman AS, Demirel, H, Sade A. Tedavi Hareketlerinde Temel Değerlendirme Prensipleri. Hacettepe Yayınları, Ankara, 1995,11-2.
16. Odabaş B, Arslan SG. Temporomandibular Eklem Anatomisi Ve Rahatsızlıkları. Dicle Tıp Dergisi 2008;35:77-85.
17. Giannasi LC, Freitas Batista SR, Matsui MY, Hardt CT, Gomes CP, Oliveira Amorim JB, et al. Effect Of A Hyperbolidemastication Apparatus For The Treatment Of Severe Sleep Bruxism İn A Child With Cerebral Palsy: Long-Term Follow-Up. J Bodyw Mov Ther 2014;18:62-7.
18. Kwon YH, Lee HY. Differences Of The Truncal Expansion And Respiratory Function Between Children With Spastic Diplegic And Hemiplegic Cerebral Palsy. J Phys Ther Sci 2013;25:1633-5.
19. Diamond M, Armento M. Disabled Children. İn: DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE (Eds). Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice, Lippincott Williams-Wilkins, 2007 (Tur BS. Özürlü Çocuklar. İn Arasil T(Ed): Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Çeviri, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri 2007:1493-518.
20. Aksoy C. Baş, Boyun, Bel Ağrıları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2002;30:109-17.
21. Karan A, Aksoy C. Temporomandibular Eklem Rehabilitasyonu. Oğuz H, Dursun E, Dursun N(Ed). Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2004. s1061-79.

# Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit

## Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis

İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Betül Sözeri\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



### Öz

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO) kemik ağrısı ve ateş, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile karakterize otoenflamatuvar bir hastalık (nonbakteriyel osteomyelit) olup, sıklıkla diğer enflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir. Bu makalede KTMO'lu olgularımızın bulguları ile birlikte son literatür verileri eşliğinde KTMO'nun epidemiyolojisi, etiyolojisi, klinik, histopatolojik ve radyolojik bulguları ve tedavisi tartışılmıştır.

### Abstract

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is an autoinflammatory disorder (a nonbacterial osteomyelitis) frequently associated with other inflammatory conditions and characterized by bone pain and fever and waxing and waning periods. In this article, details of our CRMO cases were presented and recent research about its epidemiology, etiology, clinical features, histopathologic and radiological findings, and treatment are discussed.

### Giriş

Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit (KTMO) kemik ağrısı ve ateş, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen, idiyopatik, otoenflamatuvar bir kemik hastalığıdır (1-3). Tüm osteomyelit olgularının %2 ile 5'ini KTMO olguları oluşturur (3).

Hastalık ilk olarak 1972 yılında, Giedion ve ark. (4) tarafından "subakut ve kronik, simetrik osteomyelit" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra simetrik tutulumun görülmediği olguların da olması ve klinikte rekürrenslerin izlenmesi nedeniyle, Probst ve ark. (5) KTMO teriminin hastalığı daha iyi tanımlayan bir isim olduğunu bildirmiştir. İlk tanımlandığından bu yana subakut kronik simetrik osteomyelit, çocukluk çağıının kronik multifokal kleido metafizyel osteomyeliti, subakut simetrik, kronik multifokal simetrik, kronik multifokal osteomyelit gibi farklı isimlerle bir çok olgu sunumu ve çalışma yayınlanmıştır. En sık kullanılan terim KTMO olup, kronik nonbakteriyel osteomyelit alternatif olarak kullanılan diğer terimdir ve hastalığın aseptik karakterini belirtir (6). KTMO olgularının %25'inde sıklıkla palmopantar püstülozis, enflamatuvar barsak hastalıkları, psoriasis ve daha az sıklıkla akne, generalize püstülozis, Sweet sendromu, diseritropoetik anemi, sklerozan kolanjit, enflamatuvar artrit, sakroiliak eklem tutulumu, Takayasu arteriti, antinötrofil sitoplazmik antikoru pozitif vaskülit, Olier hastalığı, parankimal akciğer

### Anahtar kelimeler

Kronik osteomyelit, otoenflamatuvar hastalıklar, osteit, kemik hastalıkları

### Keywords

Chronic osteomyelitis, autoinflammatory diseases, osteitis, bone diseases

Geliş Tarihi/Received : 03.12.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 23.02.2016

DOI:10.4274/jcp.52724

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. İlhan Hekimsoy, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 537 348 13 06  
E-posta: ihekimsoy@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi  
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

hastalıkları, dermatomyozit, tümöral kalsinozis gibi diğer enflamatuvar hastalıklar da görülür (Tablo 1) (1-3,7).

Bu derlemede bölümümüzde KTMO tanısı almış dört olgunun radyolojik bulguları ile birlikte literatür

Tablo 1. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit ile ilişkili patolojik durumlar (1,3)

#### KTMO ile ilişkili patolojik durumlar

##### Dermatolojik hastalıklar

- Palmoplantar püstülozis
- Psoriasis
- Akne fulminans
- Sweet sendromu
- Piyoderma gangrenosum

##### Otoenflamatuvar hastalıklar

- Takayasu arteriti
- Wegener granülomatozu

##### Gastrointestinal hastalıklar

- Crohn hastalığı
- Ülseratif kolit
- Çölyak hastalığı
- Sklerozan kolanjit

##### Genetik sendromlar

- Majeed sendromu
- İnterlökin-1 reseptör antagonisti eksikliği

##### Diğer durumlar

- SAPHO sendromu
- Spondiloartropatiler

KTMO: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit

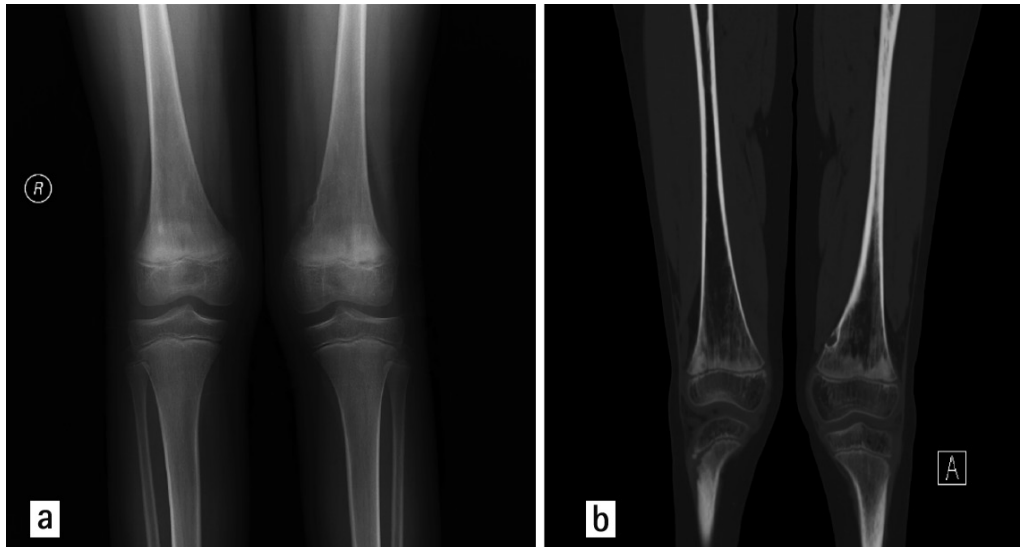
gözden geçirilmiştir. Olgularımızın biri erkek, üçü kız çocuğu olup, yaşları 9 ile 13 arasındadır. Hastaların ikisinde tübüler kemik (Resim 1, 2), birinde klaviküla (Resim 3), diğerinde ise pelvis tutulumu (Resim 4) söz konusu olup klinik özellikleri ve radyolojik görüntüleri Resim 1-4'te verilmiştir.

### Epidemiyoloji

KTMO, ilk olarak Avrupa da tanımlanmasına rağmen, literatürde ülkemiz de dahil tüm dünyadan olgular bildirilmiştir (1,8,9). KTMO tanısının bir dışlama tanısı olması nedeniyle gerçek sıklığı bilinmemektedir. Yıllık insidansı 0,4/100000 olduğu tahmin edilir (10). Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 260 olgu bildirilmiştir (3,11,12). Hastalık daha çok kadın cinsiyeti etkiler ve kadın/erkek oranının 2,1/1 olduğu rapor edilmiştir (1,3). KTMO, çoğunlukla 9 ile 14 yaşları arasındaki çocukları etkileyen bir çocukluk çağı hastalığı olmasına karşın, literatürde altı aylık bebeklerde ve 55 yaşına dek erişkinlerde de tanımlanmış olgular bulunmaktadır (1,2,13).

### Etiyoloji ve Patogenez

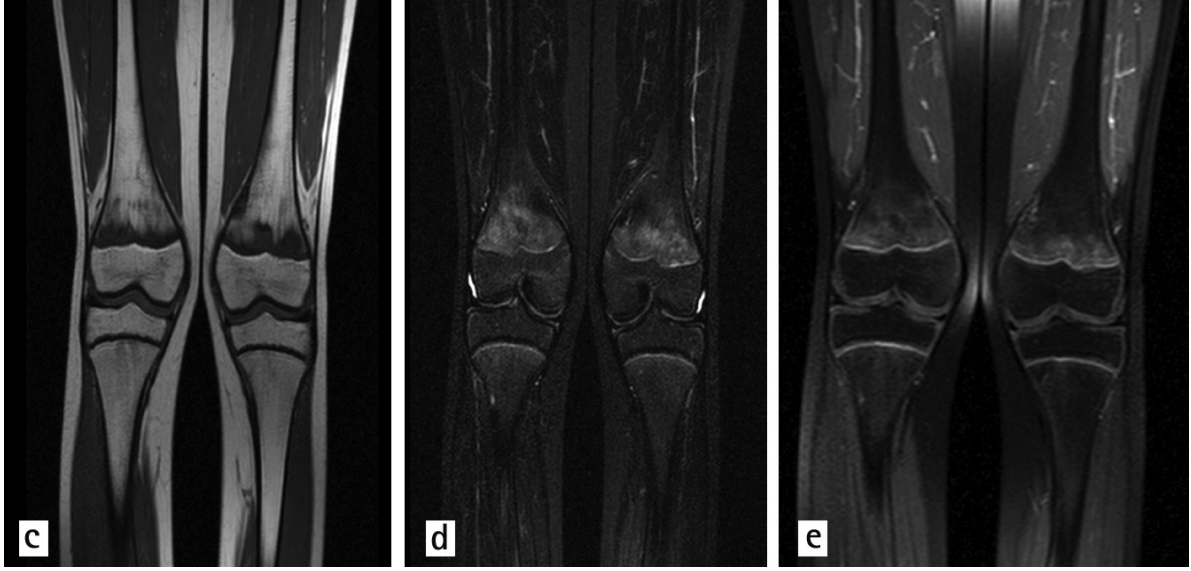
KTMO'nun nedeni bilinmemektedir. İlk raporlarda *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma hominis*, *Propionibacterium acnes* ve *Chlamydia* gibi enfeksiyöz nedenler suçlanmıştır (1,3). Ancak daha geniş



**Resim 1.** (a, b) Femur kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11 y, K hasta bir yıldır mevcut olan sol diz ağrısı ve buna eşlik eden şişlik, kızarıklık şikayetleri nedeniyle her iki dize yönelik yapılan direkt grafi (a) ve bilgisayarlı tomografi (b) tetkiklerinde her iki femur distal metafizer bölgede heterojen sklerotik dansite artışları, ayrıca sol femur distal metafizer bölgede non-ossifiye fibrom ile uyumlu rastlantısal lezyon mevcuttur

çalışmalarla bu doğrulanmamış, verilen antibiyotik tedavisi ile hastalığın bulgularının düzelmediği görülmüştür. Bu nedenle üretilen mikroorganizmaların gerçek enfeksiyondan çok kontaminasyon olduğu düşünülmüştür (3).

Psoriasis gibi dermatolojik hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalıkları ile birliktelik göstermesi ve steroid tedavisine cevap vermesi hastalığın otoimmün nedeni olduğunu düşündürmüştür. Son çalışmalarda kardeşlerde ve



T1A koronal

STIR koronal

T1A+C (yağ baskılamalı) koronal

**Resim 1.** (c, d, e) Femur kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit 11 y, K hastanın her iki dize yönelik manyetik rezonans görüntüleme, T1A görüntüde (c) bilateral femur distal metafizlerinde büyüme plağına komşu alanlarda yağlı kemik iliği sinyalinde bozulma, STIR görüntüde (d) her iki femur distal metafizlerinde kemik iliğinde ödem bulguları izlenmektedir, post kontrast T1A (yağ baskılamalı) görüntüde (e) tanımlanan alanlarda heterojen kontrastlanma izlenmektedir



STIR sagittal

STIR koronal

**Resim 1.** (f, g) Femur kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit 11 y, K hastanın sol diz manyetik rezonans görüntülemesinde, STIR görüntülerde femur distal metafizde kemik iliği ödem bulguları ve diz ekleminde effüzyon izlenmektedir

monozigotik ikizlerde görülmesi, hastalığın genetik orijinli olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. KTMO'nun Majeed sendromu ve interlekin (İL)-1 reseptör antagonisti eksikliği gibi monojenik sendromik formların varlığı ve üç hayvan (maymun, fare, köpek) modelinde KTMO çalışmaları sonuçları bu görüşü desteklemektedir (1,3,7). Majeed sendromu, erken başlayan (3 hafta-19 ay)

KTMO, diseritropoetik anemi, tekrarlayan ateş ve nötrofilik dermatoz ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. LPIN2 geni mutasyonuna bağlıdır. İL-1 reseptör antagonisti eksikliği, IL1RN geni mutasyonuna bağlı gelişen, jeneralize püstülozis, osteoid, periostit ve sistemik enflamasyon ile karakterize, neonatal dönemde ortaya çıkan hayatı tehdit eden otozomal resesif hastalıktır (7).



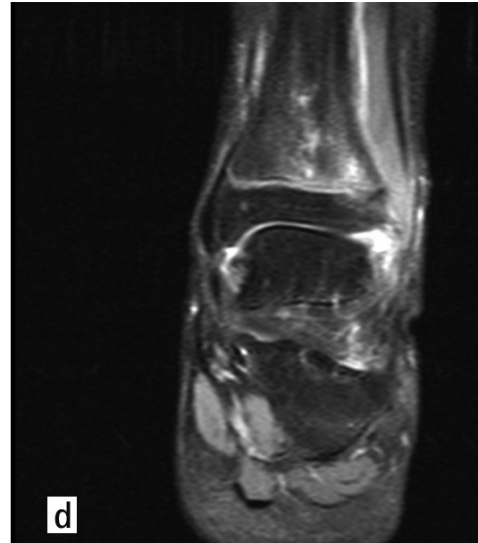
T1A koronal (sağ)



T1A koronal (sol)



T2A koronal yağ baskılamalı (sağ)



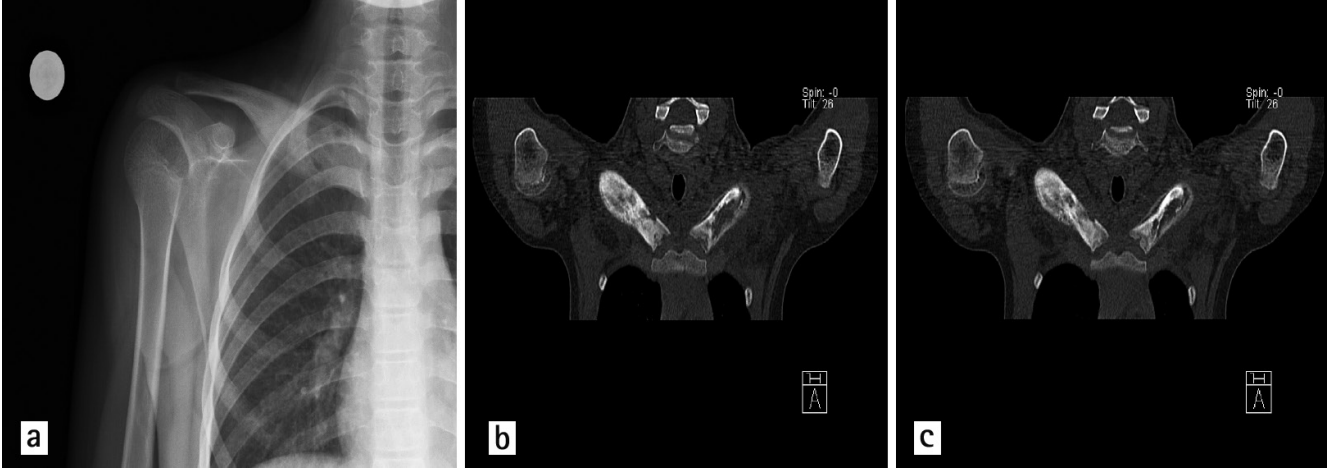
T2A koronal yağ baskılamalı (sol)

**Resim 2.** Tibia kronik tekrarlayan multifokal osteomyeli 13 y, K hasta sol ayak bileğinde üç aydır mevcut olan ağrı ve şişlik şikayetleri nedeniyle yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde normal olan taraf (a, c) ile karşılaştırıldığında; T1A görüntülerde sol tibia distal metafizodiyafiz bölgesinde büyüme plağı komşuluğunda sınırları net olarak tanımlanamayan bir alanda yağlı kemik iliği sinyalinde bozulma (b), T2A (yağ baskılamalı) görüntülerde ise bu lokalizasyonda yamalı tarzda ve sağ tibia distal epifizde fokal bir alanda kemik iliği ödemi bulguları izlendi (d)

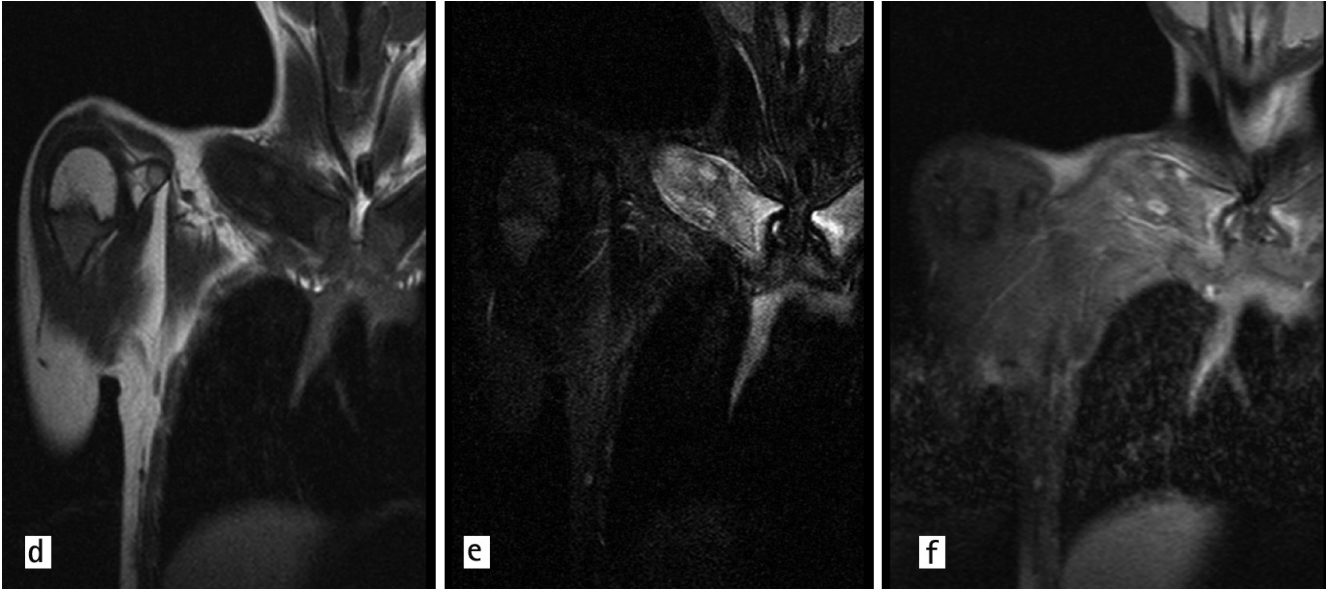
Yine, insanda nonsendromik veya sporadik KTMO'nun da genetik temelini gösteren kanıtlar vardır (7,14). Golla ve ark. (14), bir Alman KTMO kohort çalışmasında kromozom 18q21.3-22'de suseptibilite lokusu tanımlamıştır. KTMO'nun patogenezinde, İL-10'un da rolü olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (7).

### Klinik Bulgular

KTMO, klinik olarak sinsi başlangıç ile karakterizedir. Etkilenen kemikte/kemiklerde lokal ağrı, hassasiyet ve şişlik görülür. Simetrik ve multifokal tutulum paterni gösterir. Sıklıkla tübüler kemiklerin metafizyel bölgelerini etkiler. Klaviküler lezyonlar şişlik ile ortaya çıkar. Ağrı ve hassasiyet



**Resim 3.** (a, b, c) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit 11 y, K hasta yaklaşık on aydır mevcut olan sağ klaviküla üzerinde şişlik ve eşlik eden ağrı şikayetleri nedeniyle çekilen direkt grafisinde, (a) sağ klaviküla medyal kesimde skleroz ve ekspansiyon mevcuttur, klavikülanın laterali korunmuştur, bilgisayarlı tomografide (b, c) sağ klaviküлада ekspansiyon ve içerisinde heterojen sklerotik dansite değişiklikleri, sol klaviküla medyal ve orta bölümünde belirgin periost reaksiyonu yanı sıra özellikle inferiorda kortekste yer yer devamsızlıkta oluşturan litik permeatif patern değişiklikleri izlenmektedir



T1A koronal

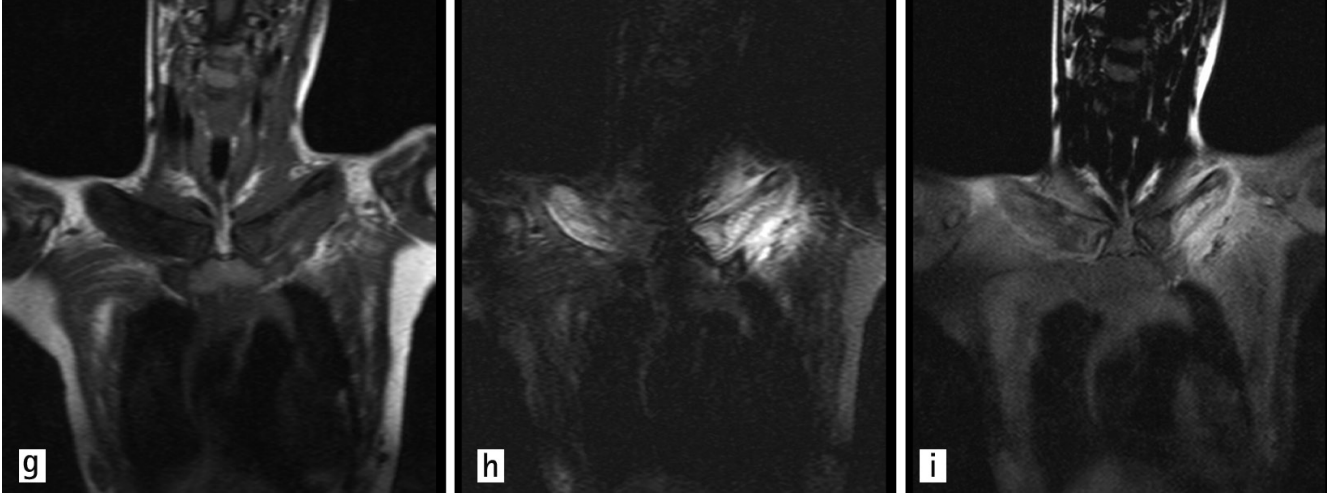
STIR koronal

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

**Resim 3.** (d, e, f) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11 y, K hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde T1A görüntülerde (d) sağ klaviküla medyalinde ekspansiyon, (e) STIR görüntülerde tanımlanan bu bölgede kemik iliği ödemi ve periost reaksiyonu mevcuttur, (f) T1A+C görüntülerde heterojen kontrastlanma izlenmektedir, yumuşak dokularda sinyal artışı saptanmamıştır

eşlik edebilir. Omurga ve pelvik tutulumda ağrı tek lokal semptom olabilir. Diğer bölgelerin tutulumu nadirdir. Çok sık olmamakla birlikte ateş, kilo kaybı ve letarji gibi sistemik bulgular da olabilir. Semptomların süresi birkaç günden birkaç yıla kadar değişebilir. Semptomların sinsi ve silik olması nedeniyle başlangıç zamanını belirlemek güçtür. Mandell ve ark.'nın (15)

serisindeki çocukların, ilk başvurudan önce 3 gün ile 2 yıl arası semptomatik oldukları bildirilmiştir. KTMO, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyredir. Hastalık, alevlenme döneminde aynı kemik lezyonunu/lezyonları etkileyebileceği gibi yeni bölgeleri de tutabilir (3). Remisyon dönemlerinde persistan hiperostoz dışında, hastalar asemptomatiktir.

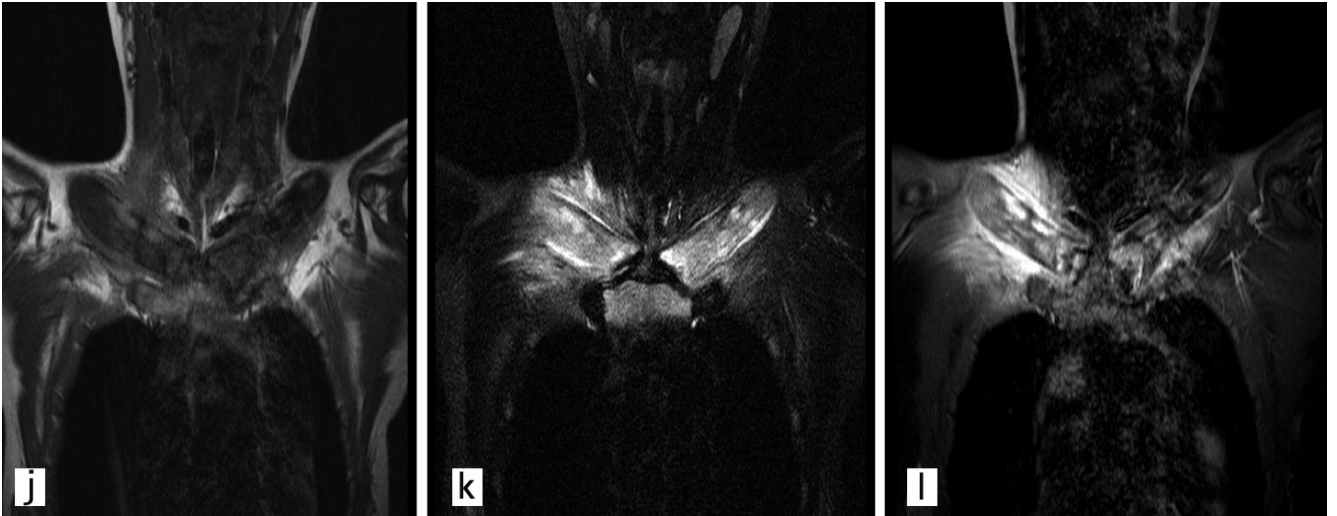


T1A koronal

STIR koronal

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

**Resim 3.** (g, h, i) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11y, K hastanın (g, h) takipte üçüncü ayda yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde her iki klaviküla medyalinde ekspansiyon ve sol klavikülada medyalden başlayarak laterale dek klavikülanın üst ve alt kenarları boyunca belirgin periost reaksiyonları ve çevre yumuşak dokularda ödem izlenmektedir, sağ klaviküla medyalinde de periostal kalınlaşmaya bağlı görünüm mevcuttur, (i) post kontrast görüntülerde sol klaviküla medyalinde heterojen parlaklaşma ve periost reaksiyonu alanlarında kontrast madde ile parlaklaşmalar izlenmektedir, sağ klaviküla bölgesinde düşük oranda parlaklaşma söz konusudur



T1A koronal

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

T1A+C koronal (yağ baskılamalı)

**Resim 3.** (j, k, l) Klaviküla kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 11y, K hastanın (j, l) takipte 11. ayda yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral klaviküla medyalinde takipte yeni gelişen intramedüller fokal parlaklaşma gösteren alanlar ve solid tipte periost reaksiyonu izlenmiştir, (k, l) post kontrast görüntülerde periost reaksiyonu çevresindeki yumuşak doku planlarında ve intramedüller yerleşimli litik alanlarda kontrast tutulumu ile uyumlu parlaklaşmalar izlenmektedir



Örneğin klaviküla tutulumu olan KTMO hastalarında remisyon döneminde sert, hassas olmayan, persistan şişlik olabilir. KTMO, diğer enflamatuvar (Tablo 1) hastalıklar ile birliktelik gösterir (1,3).

### Laboratuvar ve Histopatolojik Bulgular

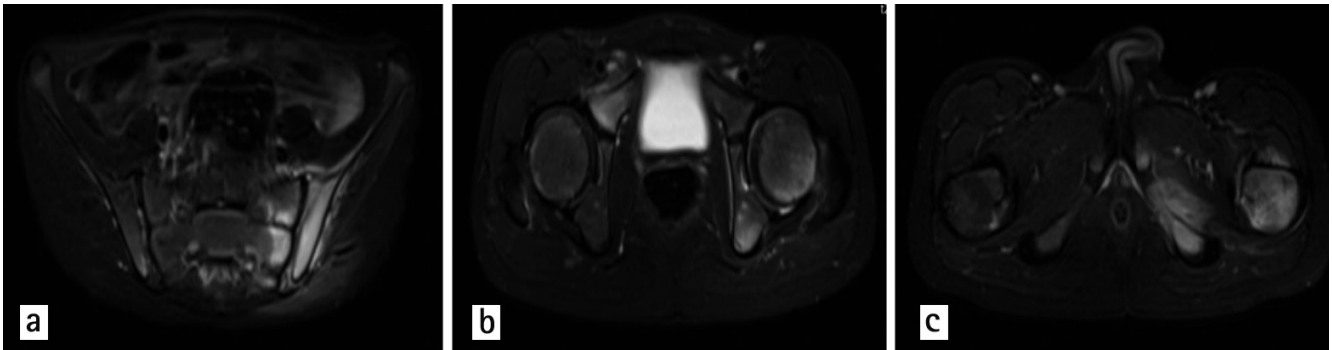
KTMO'nun başvuruındaki laboratuvar bulguları nonspesifiktir. En sık görülen bulgular hafif yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteindir. Lökosit sayısı genelde normaldir (1,3). Romatoid faktör, antinükleer antikor ve diğer serolojik testler negatiftir. Alevlenme dönemlerinde artmış immünoglobulin (Ig) A ve IgG bildirilmiştir (3). Kültür örnekleri negatiftir.

Histolojik değerlendirmede KTMO'nun kemik lezyonları granülositik infiltrasyonla birlikte nonspesifik enflamatuvar değişiklikler gösterir. Akut evrede multinükleuslu dev hücreli veya multinükleuslu dev hücreli polimorf nükleer lökosit ve osteoklastik kemik yıkımı hakimdir. Hastalık ilerledikçe lenfositler, plazma hücreleri, nadir granülomlar ile birlikte histiositler ve artmış osteoblastik aktivite görülür (1,3). Histolojik değişiklikler, görece radyolojik görünümle iyi koreledir. Ancak bazı çalışmalarda histolojik bulgular ile hastalığın süresi arasında zayıf korelasyon gösterilmiştir. Aynı lezyonda biyopsi örneği akut, subakut, kronik değişiklikleri gösterebilir (1,3).

### Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

KTMO'nun tanısında radyolojik inceleme önemli yere sahiptir. Radyolojik değerlendirme, etkilenen semptomatik bölgelerin direkt radyografisi

ile başlamalıdır. Radyografi, karakteristik, fakat patognomonik olmayan görüntü bulguları ile tübüler kemik lezyonlarının tanısında yardımcı olabilir. Klaviküla, omurga gibi diğer bölgelerin direkt radyografik bulguları tanıda daha az spesifiktir ve KTMO'nun direkt radyografi ile enfeksiyon ve maligniteden ayırımı zordur. Eğer klinik semptomların varlığında, radyografi negatifse, kemik iliği ödemi göstermek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ileri inceleme düşünülmelidir. Klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile KTMO düşünüldüğünde bundan sonraki aşamada klinik olarak asemptomatik multifokal lezyonların saptanması ve hastalığın dağılımını göstermek için tüm vücudun değerlendirilmesi önerilir. Tüm vücut değerlendirilmesi geleneksel olarak Tc99m kemik sintigrafisi ile yapılır. Tüm vücut görüntülemesi hastalığın klinik olarak sessiz bölgelerini gösterir ve multifokal natürünü ortaya koyar. Yu ve ark. (16), 7 çocuk hastadan oluşan serilerinde, görüntüleme ile klinik olarak 14 semptomatik bölgeye, 20 ek etkilenmiş bölge göstermiştir. Başka bir hasta serisinde, 14 olgunun 12'si unifokal prezentasyonu ile başvurmuşken, sintigrafisi ile hasta başına ortalama 6 lezyon gösterilmiştir (15). Multifokal kemik lezyonlarının değerlendirilmesi için artan sıklıkta tüm vücut MRG'de kullanılır. MRG'nin sensitivitesi, etkilenen kemikleri, komşu eklemleri ve yumuşak doku tutulumunu göstermede, direkt radyografi ve kemik sintigrafisine kıyasla daha iyidir. MRG kullanımının diğer avantajları, radyasyona maruziyetin ortadan kaldırılması ve kemik iliğine sınırlı lezyonları göstermesidir. Ancak sintigrafiden daha pahalı bir yöntemdir (10,12,17,18). Tüm vücut



**Resim 4.** Pelvis kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, 9y, E hasta yaklaşık altı aydır mevcut olan kalça ve sırt ağrısı şikayetleri nedeniyle yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde T2A (yağ baskılamalı) aksiyel görüntülerde (a, b, c) sol sakroiliak eklem çevresinde, sağ asetabulum ön duvarında, sol iskionda, sol femur proksimal metafizinde yoğun kemik iliği ödemi ve sol iskiyon komşuluğunda yumuşak doku planlarında enflamasyona sekonder sinyal artışları izlenmiştir

görüntülemesi ile hastalıktan etkilenen tüm bölgelerin saptanması daha sonraki takip açısından önem taşımaktadır (1,3).

KTMO'nun görüntüleme bulguları özellikle hastalığın erken döneminde nonspesifik olabilir. Enfeksiyöz osteomyeliti ve neoplazik hastalığı dışlamak için mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirme esastır.

### Görüntüleme Bulguları

KTMO'nun görüntüleme bulguları patognomonik değildir ve KTMO tanısını destekler. En sık etkilenen kemikler uzun tübüler kemikler ve klaviküladır. Fakat lezyonlar omurga, pelvis, sakroiliak eklem, kostalar, sternum, skapula, mandibüla, el ve ayaklarda da tanımlanmıştır. Alt ekstemite tutulumunun, üst ekstremiteye göre 3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (1,15). Unilateral ve bilateral hastalıkta en sık tutulan kemik tibia'dır (1,19).

Hastalığın en sık yerleştiği yer metafiz ve metafiz eşdeğerleridir. Mandell ve ark.'nın (15) serisinde tüm lezyonların %75'i bu bölgelerde olduğu bildirilmiştir. KTMO'nun dağılımı, özellikle kemiklerin metafizini ve eşdeğerlerini tutması çocuklarda hematojen osteomyeliti hatırlatır. Ancak KTMO'nun klaviküla tutulumu hematojen osteomyelitte sık görülen bir bulgu değildir.

Hastalığın erken döneminde, direkt radyografide tipik olarak büyüme plakları komşuluğunda metafizde osteolitik lezyonlar izlenir. Zamanla ilerleyici bir skleroz bu tipik litik lezyonların çevresinde oluşur ve böylece kronik lezyonlar hiperostozis ile birlikte baskın olarak sklerotiktir (Resim 1a, 1b). KTMO lezyonları pür osteolitik, sklerotik çevresi ile birlikte osteolitik, mikst litik ve tümüyle sklerotik olabilir. Multipl metafizyel lezyonlar büyüme plağı boyunca uzanarak kendini gösterebilir. Hastalığın sinsi seyri nedeniyle radyografik bulgular klinik semptomların aksine daha uzun bir süreci destekleyebilir. Alevlenme döneminin radyografik bulguları yeni litik destrüksiyon bölgeleri ile birlikte periost reaksiyonunu içerir. Zamanla sklerozis gelişir, progresif hiperostozis ve skleroz ile sonuçlanır.

MRG hem hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi verir hem de takibinde yararlıdır.

Hastalığın aktif fazında MRG (Resim 1c, 1d, 1e, 1f, 1g) kemik iliği ödeminin T1 ağırlıklı görüntülerde

hipointens, T2 de ise hiperintens olan tipik bulgularını gösterir (Resim 1c, 1d). MRG, tipik olarak radyografide belirgin olmayan periostit, yumuşak doku enflamasyonu, transfizyel hastalık bulgularını gösterir (1,3). Büyüme deformitesi açısından daha büyük riske sahip hastaların belirlenmesinde transfizyel tutulum prognostik öneme sahiptir. Klinik olarak belirgin olmayan kemik lezyonuna komşu eklem effüzyonu MRG ile gösterilebilir (20).

Altmış altı hasta içeren KTMO serisinde hastaların %30'unda eklem kırırdağı ve subkondral kemik destrüksiyonu, eklem effüzyonu sinoviyal kalınlaşma ile birlikte eklem tutulumu gösterilmiştir (1). MRG küçük sıvı koleksiyonlarını veya histolojik çalışmalar ile de gösterilen nekrotik kemik alanlarını ortaya koyabilir (1). Ancak, eğer sıvı koleksiyonu büyükse veya apse oluştuysa, fistül traktı mevcutsa ya da sekestrum varsa tanı enfeksiyöz osteomyelit lehinedir (17). Özellikle radyografide belirgin skleroz ve hiperostoz görülürken, MRG hastalığın alevlenme dönemlerinde lezyonların takibinde yararlıdır. Yeni aktivite alanları T2 ağırlıklı yağ baskılamalı ve kontrastlı görüntülerde kemik iliği ödemi nedeniyle yüksek sinyal intensitesine sahiptir (Resim 1d, 1e). Lezyonu çevreleyen sklerotik kemik, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak görülür.

### Tübüler Kemikler

Hastalığın en sık (%50) lokalizasyonu tübüler kemiklerde büyüme plağına komşu metafizdir (Resim 2a-d). Daha sonra sırasıyla diyafiz, diyafiz-metafiz bölgesi ve metafiz-epifiz bölgesidir (15). Uzun tübüler kemiklerde tipik bulgu yuvarlak veya büyüme plağına bitişik sütun şeklinde osteolitik metafizyel lezyondur. Bir, iki haftada litik lezyon ince sklerotik zon ile çevrilir (21). Enflamatuvar süreç kortekse ulaştığında uzun tübüler kemiklerde oldukça geniş olabilen periost reaksiyonu gelişir. Periost reaksiyonun miktarı hem hastalığın süresine hem de etkilenen anatomik bölgeye bağlıdır. Fibula, metakarp ve metatars gibi küçük çaplı kemiklerin geniş periost reaksiyonu ve yumuşak doku enflamasyonu olabilirken (Resim 3a-3c), femur gibi büyük çaplı kemiklerde minimal çevresel reaksiyonlu genellikle litik-sklerotik lezyonlar olabilir (Resim 1a, 1b). Küçük çaplı kemiklerde periost reaksiyonunun daha fazla görülmesi, enflamatuvar sürecin medulladan kortekse

daha erken yayılmasına bağlı olduğu düşünülür (22). Tübüler kemiklerde KTMO'da görülen belirgin periost reaksiyonu ve skleroz tümöröz osteomyelit olarak da adlandırılır. Uzun süreli KTMO'da metafizlerdeki kronik enflamasyon metafizyel genişleme ve skleroz ile uzun kemiklerin anormal tübülyasyonuna neden olur (Resim 1a, 1b). Enflamasyon kortekse uzansa da kortikal destrüksiyon varlığı malignensi gibi agresif lezyonu düşündürmelidir ve biyopsi ile ileri inceleme yapılmalıdır (23).

### Klaviküla

Tüm KTMO lezyonlarının %30 kadarı klavikülada lokalizedir. Diğer vücut bölümlerinde olduğu gibi klaviküla tutulumu kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Yirmi yaşın altındaki hastalarda klavikülayı etkileyen en sık non-neoplastik süreç KTMO'dur. Ayrıca tüm yaş gruplarında klavikülanın medyal 1/3'ünü etkileyen en sık hastalık KTMO'dur. KTMO'da klaviküla tutulumu sıklıkla lokal şişlik, ağrı veya omuz hareketlerinde sınırlılık ile kendini gösterir. Ayrıca torasik outlet sendromuna da neden olabilir (24,25). Klavikülanın medyal 1/3'ünde sklerotik ekspansiyona neden olan lezyonların ayırıcı tanısında KTMO düşünülmelidir. Bu hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi, Ewing sarkomu gibi malign durumların yanlış ön tanısı konularak yapılabilecek gereksiz biyopsileri önler (25,26). Klaviküler KTMO özgündür. Klavikülanın hematojen osteomyeliti oldukça nadirdir. Klavikülanın KTMO'su, klavikülanın rekürren hiperostozisi, sternokostoklaviküler hiperostozis, idiopatik kortikal hiperostozis ve klavikülanın kondensing osteiti gibi birkaç farklı isimle refere edilir (26,27). Palmoplantar püstülozis ve akne fulminanslı KTMO hastalarında klaviküla tutulumu prevalansı daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Klaviküler hastalık tipik olarak klavikülanın medyal kısmında "soğan zarı" görünümü olan periost reaksiyonu ile çevrilmiş bir litik medüller süreç ile kendini belli eder. Remisyonda lezyon progresif sklerozis ile iyileşir. Her alevlenmede hastalık laterale doğru genişleme eğiliminde olmakla birlikte klavikülanın en lateral kısmı etkilenmemiş olarak korunur (1).

Çocuklarda KTMO, sternoklaviküler eklem tutmaksızın klaviküla medyal kısmının progresif hiperostozu ve sklerozu ile karakterizedir (Resim 3a-3c). Bu KTMO tutulumu erişkinlerdeki klaviküler

tutuluma zıttır. Erişkinlerde sternoklaviküler eklem de tutulur. Yine erişkinlerde tarif edilen ligament osifikasyonu çocuklarda bildirilmemiştir.

Klavikülanın radyografik değerlendirilmesi üst üste binen yapılardan dolayı sınırlı olabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), skleroz ve hiperostozla çevrili litik alanları ile hastalığın boyutunu gösterebilir (Resim 3b, 3c).

MRG periost reaksiyonu ile çevrelenmiş kemik iliği ödemi gösterebilir. Çevre yumuşak dokulara ve kaslara uzanmış enflamatuvar değişiklikler de görülebilir (Resim 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k, 3l). Bu değişiklikler Ewing sarkomu, lenfoma veya histiositoz gibi bir agresif süreç görüntüsü verebilir (24). Artan skleroz ve hiperostoz, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin hipointens olarak görülür (Resim 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k). Hiperostotik klavikülada yeni aktivite alanları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonlar (Resim 3e, 3h, 3k) olarak saptanır. Ancak radyografide süperpozisyon ve hiperostozis nedeniyle yeni lezyonların değerlendirilmesi sınırlıdır.

Uzun kemiklerin metafizyel lezyonları tam iyileşebilirken, sklerotik-hiperostotik klaviküler lezyonlar (Resim 3j, 3k) birkaç yıl kalabilir ve torasik outlet sendromuna neden olabilir (1).

### Omurga

Omurga tutulumu uzun tübüler kemiklere kıyasla daha az görülür. Otuz beş KTMO olgusunda 157 lezyonun derlemesinde, lezyonlarının sadece %3'ü vertebra korpuslarında olduğu rapor edilmiştir (28). Ancak vertebral korpusu tutan KTMO patolojik fraktür ile komplike olan en sık yerdir. KTMO tanısı düşünülen hastada, omurga tutulumu tesadüfi olarak radyolojik incelemede saptanabileceği gibi ilk tutulan bölge de olabilir. Omurga tutulumunda semptomlar sırt ağrısı, skolyoz veya kifoz ve daha nadiren kord kompresyonunu içerir (29). Radyolojik incelemelerde parsiyel ya da komplet vertebral korpus yükseklik kaybı izlenir. Vertebra korpuslarında, skleroz ile çevrili litik lezyon veya pür sklerotik lezyon görülebilir. Bu lezyonlar pedinküle uzanabilir. Torasik omurga hastalıktan en sık etkilenen bölgedir. Bunu lomber omurga izler. Servikal vertebralar ve sakrum daha az etkilenir. MRG vertebral kemik iliğindeki değişen sinyal intensitesini ve vertebra korpuslarındaki parsiyel ya da komplet yükseklik kayıplarını gösterir. Komşu intervertebral diskte

yükseklik kaybı ve sinyal intensitesinde değişme görülür. Ancak literatürde bildirilmiş hiçbir olguda hastalığın intervertebral disk aralığına uzanımı bildirilmemiştir. Bu özellik KTMO'yu enfeksiyöz osteomyelitten ayırır (30). Vertebra korpuslarında çökmesi olan olgularda subkondral fraktür benzeri hat rapor edilmiştir. Ancak bu bulgunun KTMO tanısı için spesifik olduğuna dair bir bilgi yoktur. MRG sıklıkla hastalığın klinik, radyografik ve sintigrafik olarak sessiz olan ek omurga tutulumunu gösterir. İlk tanımlandığı 1989 yılından bu yana, KTMO'ya sekonder birkaç vertebra plana olgusu rapor edilmiştir (16,17). Eozinofilik granülom nedeniyle oluşan vertebra plananın aksine, KTMO'da vertebra korpus yüksekliklerinde düzelme görülmez (16).

### Pelvis

KTMO'nun pelvis tutulumu daha nadirdir. Pelviste tutulan bölgeler iskiopubik sinkondrozis ve sakroiliak eklemler gibi metafiz eşdeğerleridir. Bu bölgeler hematojen osteomyelit durumunda da etkilenir. Çevreleyen periosteal reaksiyon ve skleroz ile birlikte osteolizi BT açıkça gösterirken, radyografide bulgular belirsizdir. MRG eşlik eden yumuşak doku enflamasyonu ile birlikte aktif lezyondaki ödemi ve çevresindeki periostiti gösterir (Resim 4a-4c). Pelvik sinkondrozun KTMO tutulumu sekel bırakmadan iyileşir (31). Pelvik hastalık iliak kanatlarda olduğu gibi kemiklerin sklerozu ile kendini gösterebilir. KTMO hastalarında tek taraflı sakroiliitle birlikte spondiloartropati gelişme riski artmıştır. Bu nedenle pelvis değerlendirilirken sakroiliak eklemler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (32).

### Mandibüla

KTMO olgularının %5'inde mandibüla tutulumu görülür (1). Mandibüler KTMO, mandibülanın diffüz sklerozan osteomyeliti olarak da refere edilir (33-35). Tipik olarak kronik mandibüler ağrı ile kendini gösterir ve çene şişliği eşlik edebilir. Mandibüler hastalık izole olabileceği gibi diğer bölgelerin tutulumuna eşlik edebilir. Mandibülanın diffüz sklerozan osteomyeliti olan 12 erişkin olgunun derlemesinde hastaların %50'sinde ön göğüs duvarı ve omurga gibi bölgelerde tutulum saptanmıştır (34). Mandibüler tutulum, maksilla ve zigoma gibi diğer fasiyal kemiklerin tutulumu ile birlikte görülebilir (19). Mandibüler

KTMO'nun radyolojik bulguları diğer bölgelerin bulguları ile benzerdir. Başlangıç evresinde litik sürece skleroz da eşlik edebilir. Kesitsel görüntülerde apse oluşumunun eşlik etmediği yumuşak doku enflamasyonu görülür. Mandibüler hastalık ilerledikçe artan skleroz ve hiperostoz görülür. Mandibülada progresif genişleme olur. Biyopsi, kültür negatif kronik osteomyeliti açığa çıkarır. Ağız cerrahları tarafından bu antitenin bilinmesi gereksiz antibiyotik tedavisinin ve multipl invaziv girişimlerin önlenmesi açısından önem taşır.

### El ve Ayak

KTMO ayak kemiklerinde el kemiklerine kıyasla daha sık görülür. Metafiz eşdeğerleri olan kalkaneus ve talus gibi tarsal kemikler ve metatarslar ve falanksları içeren kısa tübüler kemikler etkilenir. Kısa tübüler kemikler tipik olarak sklerozis ile çevrili litik lezyon gösterir. Lezyona periost reaksiyonu ve yumuşak doku enflamasyonu eşlik eder. KTMO'nun metatars ve falanks tutulumu erken fizyel kapanmaya sebep olur (22).

### Tanı

Tanısal yaklaşım için algoritma Şekil 1'de verilmiştir (12). KTMO bir dışlama tanısıdır. Genellikle kullanılan tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır (1,3,12,22,36,37):

- Klinik veya radyolojik olarak multifokal kemik lezyonlarının tanımlanması,
- En az altı ay süren alevlenme ve remisyon dönemlerinin olması,
- Klaviküla gibi enfeksiyöz osteomyelit için atipik bölgelerin tutulması,
- Subakut veya kronik osteomyeliti telkin eden radyografik görünüm,
- Sekestrum, apse ve fistül olmaması,
- Subakut veya kronik osteomyelit ile uyumlu nonspesifik laboratuvar ve histopatoloji bulgularının varlığı,
- Etken organizma üretilmemesi,
- Palmoplantar püstülozis gibi deri bulguları ile birliktelik,
- En az bir ay süreyle kullanılan antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması,
- Nonsteroid antienflamatuvar ilaç tedavisine yanıt alınması,
- Başka bir tanı bulunamaması.

## Ayırıcı Tanı

KTMO'nun ayırıcı tanısı akut, subakut ve kronik enfeksiyöz osteomyelit, kan hastalıkları, fibröz displazi, histiyositozis, Ewing sarkomu gibi kemik tümörlerini içerir (1,12). KTMO'nun tipik görüntüleme bulguları patognomonik değildir. Doğru tanının konmasına yardımcı olur. KTMO'yu enfeksiyöz osteomyelit ve tümörlerden ayıran klinik ve radyografik bulgular aşağıda sıralanmıştır:

- KTMO hastalarında uzamış klinik süreç mevcuttur.
- Çoğu hasta tekrarlayan ataklar arasında sağlıklıdır.

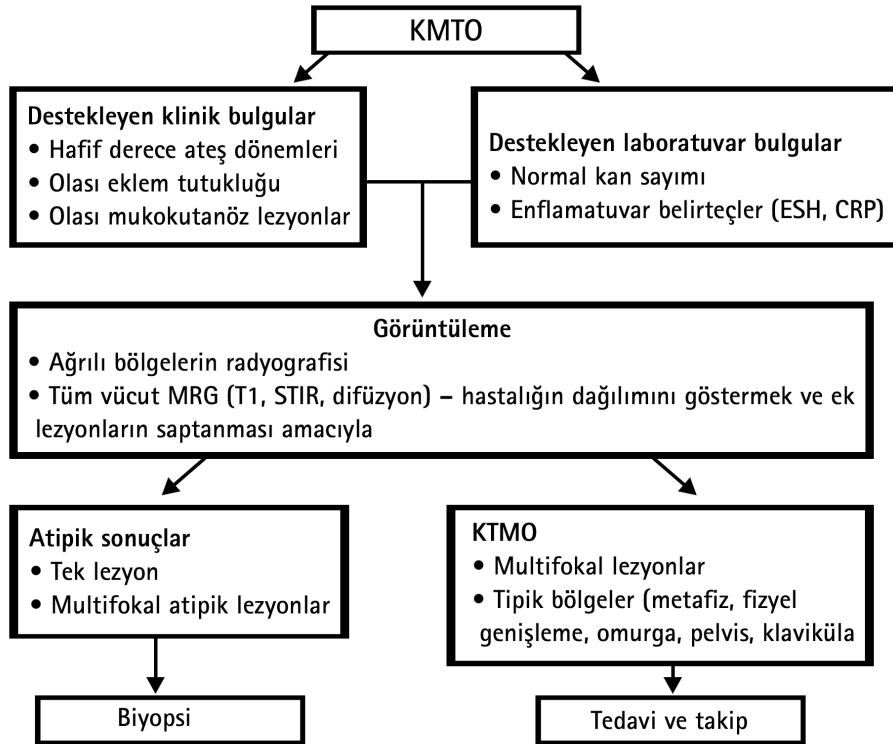
Enfeksiyöz osteomyelitle karşılaştırıldığında, KTMO bilateral ve simetrik özellik gösterir. Sıklıkla multifokaldir. Enfeksiyöz osteomyelitin klavikula tutulumu nadirdir.

- Radyografide KTMO'da multifokal osteolize eşlik eden skleroz ve hiperostozis görülür.
- KTMO'da apse formasyonu, fistül ve sekestrum oluşumu yoktur.
- KTMO'da antibiyotiklere yanıt yoktur.

- KTMO'ya komorbid enflamatuvar hastalıklar (psoriasis, palmoplantar püstülozis, enflamatuvar barsak hastalıkları) eşlik eder.
- KTMO'nun görüntüleme bulguları nonspesifik olabildiği için özellikle hastalığın erken döneminde tanıyı koyabilmek için kemik lezyonlarına biyopsi yapılması ve lezyonlardan kültür alınması gereklidir.

## Tedavi

KTMO'nun tedavisi büyük ölçüde empiriktir. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar tedavide ilk sırada seçilecek ilaçlar olup, %80 oranında cevap alındığı rapor edilmiştir (3,7,24). Antibiyotiklerin azitromisin dışında etkili olmadığı görülmüştür. Azitromisin ile yapılan bir çalışmada, 13 hastanın yedisinde düzelme sağlanmıştır (38). Bu, azitromisinin antimikrobiyal etkisi yanında antiflojistik etkisi ile açıklanmıştır. Kortikosteroidler, bifosfonatlar, sulfasalazin, metotreksat, kolşisin, tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü, İL-1 reseptör antagonisti, interferon gamma veya alfa tedavide kullanılan diğer ilaçlardır.



Şekil 1. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitte tanısalla yaklaşım algoritması (12)

KTMO: Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Bifosfonatlardan pamidronat tedavisi verilen yaklaşık 50 KTMO olgusu literatürde rapor edilmiştir. Tedavi aylık veya 3 ayda bir uygulanmış ve %80 oranında düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Günler içinde ağrının gerilediği, MRG bulguların ortalama 6 ayda (2-12 ay) düzeldiği rapor edilmiştir (3,7,39). TNF inhibitörü tedavisi ile %65 oranında düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (7). KTMO tedavisinde cerrahi yaygın değildir (3,19).

### Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Betül Sözeri, Konsept: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Betül Sözeri, Dizayn: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Veri Toplama veya İşleme: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Betül Sözeri, Analiz veya Yorumlama: İlhan Hekimsoy, Mehmet Argın, Literatür Arama: İlhan Hekimsoy, Yazan: İlhan Hekimsoy.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009;29:1159-77.
2. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:11-9.
3. Jurik AG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:243-53.
4. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1972;15:329-42.
5. Probst FP, Björkstén B, Gustavson KH. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1978;21:115-25.
6. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005;64:279-85.
7. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:130-41.
8. Havıtcıoğlu H, Kıter E. Kronik rekürrent multifokal osteomyelit. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1998;32:248-52.
9. Yüksel HY, Yılmaz S, Gürbüz M. Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelitile görülen normofosfatemik tip tümoral kalsinozis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45:124-9.
10. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendörfer M, Winkler P, Stuber T. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rofa* 2013;185:655-61.
11. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, Quartier P, Faye A, Gendrel D, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1397-9.
12. Falip C, Alison M, Boutry N, Job-Deslandre C, Cotten A, Azoulay R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol* 2013;43:355-75.
13. Marino C, McDonald E, Megna D, Brennessel D, Reddy KS, Jain PC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in adult women. *N Y State J Med* 1992;92:360-2.
14. Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet* 2002;10:217-21.
15. Mandell GA, Contreras SJ, Conard K, Harcke HT, Maas KW. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998;39:1778-83.
16. Yu L, Kasser JR, O'Rourke E, Kozakewich H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Association with vertebra plana. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:105-12.
17. Jurik AG, Egund N. MRI in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol* 1997;26:230-8.
18. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology* 2009;252:842-51.
19. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, Yeung RS, Ditchfield M, Laxer D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141:198-203.
20. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:154-60.
21. Mortensson W, Edeburn G, Fries M, Nilsson R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation. *Acta Radiol* 1988;29:565-70.
22. Manson D, Wilmot DM, King S, Laxer RM. Physeal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Radiol* 1989;20:76-9.
23. Sato TS, Ferguson PJ, Khanna G. Primary multifocal osseous lymphoma in a child. *Pediatr Radiol* 2008;38:1338-41.
24. Girschick HJ, Krauspe R, Tschammler A, Huppertz HI. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 1998;157:28-33.
25. Suresh S, Saifuddin A. Unveiling the 'unique bone': a study of the distribution of focal clavicular lesions. *Skeletal Radiol* 2008;37:749-56.
26. Appell RG, Oppermann HC, Becker W, Kratzat R, Brandeis WE, et al. Condensing osteitis of the clavicle in childhood: a rare sclerotic bone lesion. Review of literature and report of seven patients. *Pediatr Radiol* 1983;13:301-6.
27. Azouz EM, Jurik AG, Bernard C. Sternocostoclavicular hyperostosis in children: a report of eight cases. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:461-6.

28. Jurriaans E, Singh NP, Finlay K, Friedman L. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 2001;39:305-27.
29. Baulot E, Bouillien D, Giroux EA, Grammont PM. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis causing spinal cord compression. *Eur Spine J* 1998;7:340-3.
30. Martin JC, Desoysa R, O'Sullivan MM, Silverstone E, Williams H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: spinal involvement and radiological appearances. *Br J Rheumatol* 1996;35:1019-21.
31. Jurik AG, Helmig O, Ternowitz T, Moller BN. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a followup study. *J Pediatr Orthop* 1988;8:49-58.
32. Vittecoq O, Said LA, Michot C, Mejjad O, Thomine JM, Mitrofanoff P, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum* 2000;43:109-19.
33. Kahn MF, Hayem F, Hayem G, Grossin M. Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:594-8.
34. Swei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: its characteristics and possible relationship to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:1194-9.
35. van Merkesteyn JP, Groot RH, Bras J, McCarroll RS, Bakker DJ. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a new concept of its etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:414-9.
36. King SM, Laxer RM, Manson D, Gold R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfectious inflammatory process. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:907-11.
37. Deogaonkar K, Ghandour A, Jones A, Ahuja S, Lyons K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. *Eur Spine J* 2008;17 (Suppl 2):S248-52.
38. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report]. *Z Rheumatol* 2000;59:352-3.
39. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:2.

# Yaşamın Erken Dönemlerinde Yaşanan Lezzet Deneyimleri Besin Tercihlerini Nasıl Etkiliyor?

## How can Early Life Flavor Experiences Affect Food Preferences?

Seray Kabaran

Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti



### Öz

Besinlerin lezzeti ile erken dönemde yaşanan deneyimler, çocukların yaşam boyu sürecek olan besin tercihlerinin ve beslenme alışkanlıklarının gelişimine zemin hazırlamaktadır. Besinlerin lezzeti ile tanışma, gebelik süresince annenin tükettiği besinlerin lezzetinin amniyotik sıvıya geçmesi ile başlamaktadır. Annenin diyetinden amniyotik sıvıya geçen bazı lezzetler fetüs tarafından farkedilmektedir. Anne sütünün lezzeti de annenin beslenmesinde yer alan besinlerin lezzetinden etkilenmektedir. Böylece anne sütü ile beslenme süresince de bebek farklı lezzetler ile tanışmaktadır. Anne sütüne geçebilen lezzetler, laktasyon süresince anne sütünün lezzetinin sürekli değişmesini, böylece bebeğin yeni lezzetlere alışmasını sağlamaktadır. Bunun sonucunda, anne sütü ile beslenen bebekler yeni ve farklı lezzetleri, mama ile beslenen bebeklere göre daha kolay kabul etmektedir. Lezzetlerle tanışma süreci tamamlayıcı besinlere başlanması ve besinlerin direk tüketimi ile de devam etmektedir. Belirli bir besinin lezzetine maruz kalınması ve farklı zamanlarda tekrar tekrar denemesi, o besinin kabulünü kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, bu dönemde farklı ve çeşitli besinlerin lezzeti ile tanışan bebekler, tek tip beslenenlere göre yeni besinleri daha kolay kabul etmektedir. Bu durum yaşamın erken döneminden itibaren besin çeşitliliğinin sağlanmasının önemini göstermektedir. Sonuç olarak, gebelik ve emzicilik süresince annelerin diyetinde sağlıklı besinlerden oluşan çeşitliliğin sağlanması ve bebeklerini anne sütü ile beslemeleri için teşvik edilmeleri oldukça önemlidir. Buna ek olarak, tamamlayıcı besinlere başlanması ile birlikte çocukların tekrarlayan deneyimlerle sağlıklı ve çeşitli besinlerin lezzetine alışmalarının sağlanması gereklidir. Böylece ilerleyen dönemlerde sağlıklı besinleri tercih ederek sağlıklı beslenme alışkanlığı kazanmaları sağlanabilir.

### Abstract

Early experiences with food flavors lead up to children's food preferences and develop long-lasting flavor preferences and healthy eating habits. The process of flavor learning begins during pregnancy by the foods eaten by mothers which pass to the amniotic fluid. Some flavors coming from the mother's diet that pass to the amniotic fluid are detected by the fetus. This flavor learning continues after birth with breastfeeding, since the human milk is composed of flavors which reflect the foods consumed by the mother. Flavor composition in human milk which changes during the course of lactation due to the transmission of flavors into human milk enables the baby to get used to new flavors. Therefore, breastfed infants are likely to accept flavor changes and novel flavors more than formula fed infants. Flavor learning continues with starting complementary foods and eating the foods directly. Exposure to a specific flavor and repeated exposures in different times may facilitate the acceptance of this flavor. Furthermore, infants exposed to a variety of foods accept new flavors than infants following a monotonous diet. This underlines the importance of promoting the access to a variety of foods in early childhood. In conclusion, pregnant and lactating women should have variety

### Anahtar kelimeler

Erken deneyimler, anne sütü, lezzet, yeni besinler, besin tercihleri

### Keywords

Early experiences, breast milk, flavor, new foods, food preferences

Geliş Tarihi/Received : 16.09.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 23.02.2016

DOI:10.4274/jcp.78941

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Seray Kabaran, Doğu Akdeniz  
Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti  
Tel.: +90 548 861 54 20  
E-posta: seray.kabaran@emu.edu.tr

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi  
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.



of healthy foods in their diets with a variety of flavors and they should be encouraged to breastfeed their babies. In addition, starting complementary foods and early repeated exposure to a wide variety of healthy foods, the infants should get familiar with the flavor of healthy and various food. These factors may influence the development of healthy food preferences and healthy eating habits in later periods.

## Giriş

Çocukların besin seçimleri bireysel ve çevresel faktörlere veya bunların birbiri ile etkileşimine bağlı olarak değişmektedir (1,2). Bazı besinlerin lezzetinin tercih edilmesi bazılarının ise reddedilmesi prenatal ve postnatal dönemlerde yaşanan deneyimler ile de ilişkilendirilmektedir (3-6). Annenin gebelik ve emzicilik süresince tükettiği bazı besinlerin lezzeti amniyotik sıvı veya anne sütüne geçmektedir (3,7). Lezzet deneyimleri, tamamlayıcı besinlerin denenmesi ile beraber devam etmektedir (8-10).

Yapılan çalışmalar, prenatal dönemde yaşanan lezzet deneyimlerinin doğumdan hemen sonra bebeklerin bu lezzetlere karşı verdikleri tepkileri değiştirdiğini ve bu besinlerin kabulünü olumlu yönde etkilediğini göstermektedir (11-14). Yeni lezzetler ile tanışma, anne sütü ile beslenme süresince de devam etmektedir. Özellikle annenin diyetinde yer alan bazı uçucu bileşenlerin lezzeti anne sütüne geçerek sütün lezzetini değiştirmektedir (3). Anne sütüne geçen besinlerin lezzetleri ile yaşanan deneyimler, tamamlayıcı besinlere geçiş döneminde bu besinlerin tercihini ve beğenilirliğini artırmaktadır (3,9,14,15). Amniyotik sıvı ve anne sütünün lezzeti annenin diyeti ile değişmekte, bu nedenle de çocukların besin tercihini, temel olarak annesinin beslenme alışkanlıklarının etkileyebileceği vurgulanmaktadır (9).

Bunlara ek olarak, tamamlayıcı besinlerle beslenmeye başlandığı zaman, bir besine düzenli ve tekrarlanan biçimde maruz kalınması ilerleyen dönemlerde o besinin çocuklar tarafından tercihini, beğenilirliğini ayrıca denemeye olan istekliliğini önemli ölçüde artırmaktadır (10,16-22). Ayrıca bebekleri yeni besinler ile tanıştırmak, diyetin besin çeşitliliğinin artmasını sağlamaktadır. Başlangıçta beğenilmeyen, çocukların olumsuz tepki verdikleri lezzetler ile bir süre sonra tekrar karşılaşmalarını ve tadına bakmalarını sağlamak besinlerin beğenilirliğinin artmasına yardımcı olmaktadır (3). Bu nedenle bu süreçte mutlaka yeni ve farklı besinlerin tadına bakmaları gerekmektedir (16-18).

Bazı besinlerin aşırı tüketimi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilecek faktörler arasında yer almaktadır. Besin seçme, tek tip beslenme, aşırı besin tüketimi veya besin değeri düşük olan bazı besinlerin tüketiminin erken dönemde yaşanan deneyimler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle yaşamın erken dönemlerinden itibaren bazı besinlerin tercihine ve tüketimine zemin hazırlayan faktörlerin anlaşılması bebek, çocuk ve yetişkin sağlığının korunması ve geliştirilmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilmesi açısından önemlidir (5). Bu derlemede, doğumdan önce ve doğumdan hemen sonra yaşanan lezzet deneyimlerinin ilerleyen dönemlerde çocuklarda besin kabulü üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

## Lezzet ile İlgili Duyuların Gelişimi

Lezzet, tüketilen besinlerin ve içeceklerin en dikkat çekici özelliğini oluşturmaktadır. Besinlerin lezzeti; tat, koku ve kemosensör irritasyondan oluşan 3 farklı kimyasal duyu aracılığı ile hissedilmektedir. Tat, tükürük içerisinde çözünmekte, dil ve damakta bulunan reseptör hücreleri tarafından algılanmakta ve tatlı, tuzlu, ekşi, acı ve umami olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Lezzetlerin koku bileşeni ise, uçucu bileşenlerden oluşmakta, burnun üst bölgesinde bulunan reseptörler tarafından algılanmaktadır. Yüzlerce hatta milyonlarca farklı koku bileşeni olduğu tahmin edilmektedir. Bu kokular lezzet ayırımının yapılmasını sağlamaktadır. Örneğin kırmızı biberin yakması, mentolün ferahlatıcı etkisi gibi besinlerle ilgili kemosensör irritasyon ise, özellikle ağız ve burun bölgesinde yer alan derideki reseptörler tarafından algılanmaktadır (5,9).

Lezzet algısı ile ilgili bu duyuların gelişimi prenatal dönemde başlamakta ve fonksiyon göstermektedir (9,23). Tat reseptör hücreleri gebeliğin son trimester döneminde tat alma duyusuyla ilgili bilgileri ve lezzet değişiklikleri sonucu oluşan sinyalleri merkezi sinir sistemine iletmektedir (24). Bu da emme, yüz ifadeleri ve diğer duyu davranışları düzenlemektedir. Bunun yanında gestasyonun 16-24. haftaları arasında burun delikleri açılmaktadır. Ayrıca son trimester dönemde

fetüs amniyotik sıvıyı yutmaktadır. Böylece fetüs, maternal beslenme ile değişen amniyotik sıvının lezzetini farketmeye başlamaktadır (9). Böylece çocuklar besinlerle tanışmadan önce ilk lezzet deneyimlerini, tat ve koklama duyusuna ait sistemler yoluyla doğuma yakın dönemde yaşamaktadır (12).

Lezzet algısı ile ilgili duyuların gelişimi, lezzetlerle tanışılması, lezzetlerin öğrenilmesi ve yaşanan lezzet deneyimleri çocukların lezzet tercihinde rol oynamaktadır (5). Prenatal ve postnatal dönemde yaşanan iyi veya kötü lezzet deneyimleri çocukların yaşam boyu sürecek olan besin tercihlerini oluşturmaktadır (3,7,9,23).

### Fetal Dönemde Yaşanan Lezzet Deneyimleri

Fetüs gebeliğin 12. haftasından itibaren, özellikle doğuma yakın dönemde, önemli miktarda amniyotik sıvıyı hem yutmakta hem de solumaktadır (9). Bununla ilişkili olarak, doğumdan hemen sonra da, bebeklerin amniyotik sıvının kokusuna doğru yöneldiği belirtilmektedir (25). Annenin tükettiği bazı besinlerin lezzeti amniyotik sıvıya geçmekte ve amniyotik sıvının lezzetini değiştirmektedir (11-14,24). Böylece fetüs farklı lezzetler ile tanışmakta ve lezzet deneyimleri yaşamaya başlamaktadır (3). Fetal dönemde, amniyotik sıvı ile birlikte yaşanan lezzet deneyimlerinin doğumda ve sonraki dönemlerde bu lezzetlere karşı verilen tepkileri etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11-14,25,26).

Sarımsak kapsülü tüketen kadınlarda, sarımsak kokusu amniyotik sıvıya geçmektedir (11). Yapılan bir çalışmada, gebeliğin son trimester dönemi süresince düzenli olarak sarımsak içeren besinler tüketen ve tüketmeyen annelerin bebekleri doğumdan 15-24 saat sonra karşılaştırılmış ve annesi sarımsak tüketenlerin, tüketmeyenlere göre başını sarımsak içeren pamuğa doğru daha fazla çevirdiği saptanmıştır (26). Schaal ve ark. (12) tarafından yürütülen farklı bir çalışmada ise, gebelik süresince anason tüketen ve tüketmeyen annelerin bebeklerinin doğumdan 3 saat sonra ve doğumdan 4 gün sonra anason kokusuna verdikleri yüz ifadeleri, ağız ve baş hareketleri karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda annesi anason tüketmeyenlerin anason kokusuna daha fazla negatif yüz ifadesi verdikleri belirlenmiştir (12).

Farklı bir deneysel bir çalışmada ise, gebeliğin son trimester döneminde havuç suyu içen annelerin

bebeklerinin 5-6 aylık olduklarında, havuç suyu içmeyen ve tüketmeyen annelerin bebeklerine göre havuçlu tahılı daha fazla tüketme eğiliminde oldukları belirlenmiştir (14).

Amniyotik sıvı, annenin tükettiği besinler sayesinde çeşitli besin öğeleri ve lezzetleri birarada içermektedir (24), bu nedenle anne karnında yaşanan lezzet deneyimleri, doğumdan sonra besinlere karşı verilen tepkileri ayrıca besin tercihlerini etkileyebilecek bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

### Anne Sütü ile Beslenme Süresince Yaşanan Lezzet Deneyimleri

Anne sütü karbonhidrat, protein, yağ, vitamin, mineraller gibi besin öğelerini, ayrıca immünooglobulinler, lizozimler, laktoferrin, alfa-laktoalbumin, oligosakkaritler gibi çeşitli biyolojik komponentleri birarada içermektedir (27). Bunların yanında, annenin tükettiği bazı besinlerin lezzeti anne sütüne geçebilmektedir (14,28-30). Böylece ilk 6 ay süresince anne sütü ile beslenme, bebeklerde optimal beslenmenin yanında, lezzet deneyimleri aracılığıyla besin tercihleri ve beslenme alışkanlıklarının gelişimine de yardımcı olmaktadır (31,32).

Anne sütünün lezzeti, annenin diyetindeki çeşitliliğe ve genel beslenme alışkanlıklarına göre değişmektedir (9,10).

Annenin tükettiği besinlerde bulunan, özellikle bazı uçucu bileşikler anne sütüne geçebilmektedir (9,33,34). Örneğin; anason, sarımsak, havuç, nane, vanilya ve kimyon gibi çeşitli lezzetlerin annenin diyetinden anne sütüne geçebildiği gösterilmiştir (8,14,22,29,30). Annenin diyetinde bulunan bu tür bileşenlerin anne sütüne geçiş miktarı ve anne sütünde farkedilme zamanı değişiklik göstermektedir (33,34). Böylece anne sütü ile beslenen bebeklerin, anne sütünün lezzetinde oluşan değişikliklere göre, anne sütünü emme hızı, şekli, süresi ve miktarı değişebilmektedir (28-30).

Yapılan bir çalışmada annenin sarımsak tüketiminin anne sütünün kokusunu değiştirdiği, bebeğin anne sütü emme davranışını etkilediği belirlenmiştir. Sarımsak tüketiminden 2 saat sonra anne sütünün kokusu değişmekte, bebek anne memesinde daha uzun süre kalmakta ve daha fazla süt emmektedir (29). Farklı bir çalışmada ise, bir grup anneye 10 mL vanilya esansı verilirken, vanilya esansı almayan diğer bir

grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Vanilya esansının tüketimini izleyen 3 saat içerisinde, annesi vanilya tüketen bebeklerin daha uzun süre süt emdiği (vanilya: 39,0±3,3 dakika, kontrol 32,9±4,1 dakika) ve daha fazla anne sütü aldığı (vanilya: 205,0±15,6 mL, kontrol 178,2±17,1 mL) belirlenmiştir (30).

Annenin beslenmesindeki günlük değişikliklere bağlı olarak anne sütünde bulunan uçucu bileşenlerin yoğunluğu ve çeşidi, dolayısıyla anne sütünün lezzeti laktasyon süresince sürekli değişmektedir. Farklı günlerde anne sütünde oluşan bu değişiklikler, bebeğe farklı ve yeni lezzetleri tanıma fırsatı sunmaktadır. Sürekli olarak yeni lezzetler ile tanışmak bebeğin farklı lezzetlere alışmasını ve sevmesini sağlamaktadır (4,9,10,14,33).

Annenin diyeti ile anne sütüne geçen lezzetler, tamamlayıcı besinlerin lezzeti arasında köprü görevi üstlenmektedir (3). Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaşadıkları lezzet deneyimleri, tamamlayıcı besinlere başladığı zaman bebeklerin o besinleri beğenmesine, kabul etmesine ve tüketmesine yardımcı olmaktadır (30-32). Ayrıca anne sütü ile beslenme süresinde farklı lezzetler ile tanışmak, tamamlayıcı besinlere başladığı zaman yeni ve farklı lezzetlerin kabulünü kolaylaştırmaktadır (10,14,17).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, çocuklarını anne sütü ile beslemeyi planlayan gebe kadınlar 3 gruba ayrılarak, birinci gruba gebeliğin son trimester döneminde haftada birkaç gün 300 mL havuç suyu içmesi, ikinci gruba emzirmenin ilk 3 ayında haftada birkaç gün 300 mL havuç suyu içmesi, kontrol grubu olan üçüncü gruba ise her iki dönemde de havuç ve havuç suyundan kaçınması istenmiştir. Tahıl içeren tamamlayıcı besinlere başladığında, amniyotik sıvı veya anne sütünde havuç lezzeti ile tanışan bebekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, havuçlu tahıla daha az negatif yüz ifadesi verdikleri ve daha fazla tüketme eğiliminde oldukları saptanmıştır (14).

Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada anne sütü alan ve mama ile beslenen 5-8 aylık bebekler karşılaştırıldığında; hem annesi emziklilik süresince kimyon tüketen hem de tüketmeyen anne sütü ile beslenen bebeklerin kimyon lezzeti içeren patates püresini mama ile beslenenlere göre daha fazla tercih ettikleri saptanmıştır (22). Anne sütü ile beslenen çocuklarda gözlemlenen beslenme ile ilgili bu olumlu davranışlar, annenin diyetindeki çeşitlilik ile birlikte

anne sütüne geçen lezzetler sonucu yaşanan duyuusal deneyimler ile açıklanabilir (3,24).

Bunlara ek olarak, anne sütü ile beslenen bebeklerin mama ile beslenenlere göre meyve ve sebzeleri daha fazla kabul ettikleri belirtilmektedir (10,17). Forestell ve Mennella (10) tarafından, anne sütü ile beslenen bebekler tüketilen miktar, yeme hızı ve yüz ifadeleri açısından mama ile beslenenler ile karşılaştırıldığında, anne sütü ile beslenenlerin şeftaliye karşı daha pozitif tepki verdikleri saptanmıştır. Bu olumlu etki, annelerin laktasyon süresince düzenli olarak meyve tüketmeleri sonucu meyve lezzetine maruz kalmaları ile ilişkilendirilebilir (3,10). Buna bağlı olarak, annelerin laktasyon süresince düzenli olarak tükettiği besinlerin bebekler tarafından daha fazla tercih edilebileceği düşünülmektedir (10).

Yapılan farklı bir çalışmada da, anne sütü ile beslenen bebeklerin daha önce hiç denemedikleri farklı sebzeleri tüketim miktarının mama ile beslenenlere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (35). Yedi aylık bebekler ile yürütülen bir çalışmada ise, bebeklere farklı sebze püreleri sunulmuş ve anneleri tarafından çocukların beğenme durumu puanlandırılmış, ayrıca tüketim miktarları hesaplanmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin anneleri tarafından başlangıçta beğenilmediği ifade edilen bir sebze püresini dahi mama ile beslenenlere göre daha fazla miktarda (anne sütü: 52,5±33 g, mama: 26±18 g) tüketmiş oldukları saptanmıştır (20).

Mama ile beslenen bebeklerin farklı lezzetler ile tanışması anne sütü ile beslenenler ile karşılaştırıldığında oldukça sınırlıdır (9,36). Mamaların değişmeyen standart lezzetleri bulunmaktadır. Bu nedenle mama ile beslenen bebekler sadece belirli bir mamanın lezzetine alışmaktadırlar. Anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerin yeni besin kabulündeki farklılıkların da annenin beslenmesi ile anne sütüne geçen çeşitli lezzetler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (4,33,36).

Erken dönemde yaşanan lezzet deneyimleri, anne sütü ile beslenen çocukların daha az seçici ve yeni besinleri denemeye istekli olmalarını ve buna bağlı olarak çocukluk çağında daha fazla meyve ve sebze tüketmelerini açıklamaktadır (9). Yedi yaş çocuklarla yapılan bir çalışmada anne sütü alan ve mama ile beslenenler karşılaştırılmış, anne sütü ile beslenenlerin daha az seçici veya neofobik oldukları (37), yeni besinleri denemeye daha istekli oldukları saptanmıştır

(17,38). Ayrıca 2-6 yaş arası çocuklarla yapılan diğer bir çalışmada ise anne sütü ile beslenen çocukların daha fazla meyve ve sebze tükettikleri belirlenmiştir (39).

Eğer annenin diyetinde besin çeşitliliği sağlanabilirse bebeğin de erken dönemde birbirinden farklı ve çeşitli lezzet deneyimleri yaşaması mümkün olacaktır (3). Bu nedenlerle laktasyon süresince annelerin diyetinde çeşitliliğin sağlanması, özellikle meyve ve sebze çeşitliliğinin artırılması çocukların meyve ve sebze tüketiminin artmasına yardımcı olabilecek bir faktör olarak kabul edilmektedir (7,10).

Annenin tükettiği besinlerin lezzetinin anne sütüne geçerek bebek tarafından farkedildiği böylece lezzetler ile önceden tanışılmasını sağladığı ve bu deneyimlerin gelecek dönemde yeni besin kabulü ve besin tercihleri üzerinde önemli rol üstlendiği vurgulanmaktadır (9,10,14,24,30). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, anne sütü ile beslenmenin diyetle besin çeşitliliğinin artmasında önemli bir etkiye sahip olabileceği söylenebilir.

### **Tamamlayıcı Besinler ile Yaşanan Lezzet Deneyimleri**

Tamamlayıcı besinler ile beslenme, anne sütü ile beslenmeden normal besinler ile beslenmeye geçiş sürecini oluşturmaktadır (40). İlk 6 ay tek başına anne sütü ile beslendikten sonra (33,34), büyüme olan bebeğin demir, çinko gibi artan besin ögesi gereksinimini karşılamak için tamamlayıcı besinlere başlanması gereklidir. Bu süreçte, anne sütü veya mama miktarı kademeli olarak azaltılırken, tamamlayıcı besinlerin miktarı artırılmaktadır (41). Tamamlayıcı besinlere başlama zamanı ve çeşidi, bebeğin büyüme ve gelişmesini desteklemenin yanında, beslenme alışkanlıklarının gelişimini de sağlamaktadır (38). Bu nedenle bebeğe verilen tamamlayıcı besinlerin besin değerinin yüksek olması ayrıca bebeğin çeşitli lezzet ve yapıdaki besinlerle tanışmasını sağlayacak özelliklerde olması gereklidir (41).

Tamamlayıcı besinlere başlama zamanı, çeşitli besinlerle tanıştırılma durumu, besinlerle ilgili tekrarlayan lezzet deneyimleri, birbirinden farklı tat, lezzet ve yapıya sahip besinlerin duyuşal özelliklerini öğrenme yeni besin kabulünü etkilemektedir (42,43). Ayrıca tamamlayıcı besinler ile beslenme, bebeğin yeni ve çeşitli besinlerin lezzeti ile direk tanışabilmesi

açısından önemli ve hassas bir süreci oluşturmaktadır. Böylece tamamlayıcı besinler, yeni besin kabulü ve gelecek dönem besin tercihlerinde belirleyici rol üstlenmektedir (3,44).

Bu dönemde bebekler yeni lezzetlere ve deneyimlere açık olup yeni besinleri kabul etmeye isteklidirler. Bu nedenle bebeklere sadece aynı veya benzer lezzetlerin verilmesi yeni besin kabulünü olumsuz etkileyebilmektedir (3). Bebekler ilk başta beğenmedikleri veya lezzetine alışkın olmadıkları besinleri tüketmeyi reddetmektedir (9). Besinleri beğenmeleri ve tüketmeleri için mutlaka besinlerin tadına bakmaları ve tekrar tekrar denemeleri gereklidir. Belirli besinlere düzenli ve tekrarlanan biçimde maruz kalınması, bebeklerin o lezzete alışmasını sağlamakta ve böylece o besinin bebekler tarafından tercihi, beğenilirliği, denemeye olanak istekliliği ve tüketimi giderek artmaktadır (10,16-19).

Çeşitli deneysel çalışmalar, bebeklerin belirli besinleri tekrarlayan günlerde ortalama 9-20 kez denedikleri takdirde, o besinin tercihinin ve tüketiminin artabileceğini göstermektedir (10,18,19,21). Örneğin 4-8 aylık bebekler taze fasulyeyi 8 kez denedikten sonra tüketilme isteğinin ve yeme hızının yükseldiği, ayrıca tüketim miktarının yaklaşık 3 kat arttığı belirlenmiştir (10). Bunu destekleyen diğer bir çalışmada da, en az 8 kez denedikten sonra başlangıçta beğenilmeyen sebzelerin tüketim miktarının ortalama  $39 \pm 29$  g'dan  $174 \pm 54$  g'a yükseldiği ve her denemede tüketim miktarındaki artışın ortalama 17 g olduğu saptanmıştır. Dokuz ay sonra bile tüketimdeki bu artışın benzer şekilde devam ettiği ve bebeklerin %63'ünün başlangıçta beğenmedikleri sebzeleri tüketmeye devam ettikleri belirlenmiştir (20).

Mama ile beslenen bebeklerin de tamamlayıcı besinlere başladıkları zaman besinleri en az 8-9 kez denemeleri sağlanarak yeni besin kabulünün artırılacağı düşünülmektedir (10,18,20,22). Yedi aylık bebekler ile yürütülen bir çalışmada, anne sütü ile beslenen bebeklerin başlangıçta beğenmedikleri bir sebze mama ile beslenenlere göre daha fazla miktarda tüketmelerine rağmen (anne sütü  $52,5 \pm 33$  g, mama  $26 \pm 18$  g), 7 kez denedikten sonra tüketim miktarlarının eşitlendiği belirlenmiştir (20). Benzer olarak ilk kez denediklerinde anne sütü ile beslenen bebeklerin kimyon içeren püreyi mama ile beslenenlere göre daha fazla tükettikleri belirlenmiş,

fakat 10 kez denedikten sonra mama ile beslenenlerin tüketimlerinde daha hızlı bir artış olduğu ve aradaki farkın ortadan kalktığı saptanmıştır (22).

Ne yazık ki birçok annenin bebeğine yeni besinleri 5 kereden az sunduğu, bu nedenle o besini sevmeleri için yeterli sürenin tanınmadığı vurgulanmaktadır (20). Anneler yeni besinleri denerken bebeklerin yüz ifadelerini takip etmekte, negatif yüz ifadesi ile tepki gösterdikleri besinleri, beğenmediklerini düşünerek bebeğe tekrar vermekten kaçınmaktadırlar (3,10). Başlangıçta çocukların olumsuz tepki verdikleri besinlerin tadına bir süre sonra tekrar bakmalarını, denemelerini ve lezzetine alışmalarını sağlamak oldukça önemlidir (3,20).

Sekiz gün boyunca hem sadece armut hem de armut dışında birbirinden farklı meyvelere (şeftali, elma, erik) maruz kalınmasının, her iki grupta da armut tüketimini artırdığı belirlenmiştir (19). Bu nedenle, bebeklerin birbirinden farklı lezzetlerle tanışmasına fırsat tanımakta yeni besin kabulünü kolaylaştırmakta ve diyetin besin çeşitliliğinin artmasına yardımcı olmaktadır. Erken dönemden itibaren öğünlerde ve öğün aralarında farklı meyve ve sebze çeşitlerinin denenmesi ile, diyetle çeşitliliğinin artırılması hedeflenmelidir (3,10,18,19).

Yapılan bir çalışmada bebeklere ilk kez taze fasulye denendiğinde ortalama  $24 \pm 28$  g tükettikleri belirlenmiş, sonraki 14 gün boyunca enginar, brokoli, karnabahar verilerek farklı sebzelerle tanışmaları sağlanmış ve hemen sonrasında tekrar taze fasulye denendiğinde tüketim miktarının yaklaşık 2 kat artarak  $45 \pm 44$  g'a çıktığı belirlenmiştir (21). Mennella ve ark. (19) 8 gün boyunca her gün aynı sebzelerin ve birbirinden farklı sebzelerin tüketimini karşılaştırdığında, diyetle sebze çeşitliliğinin sağlanması sonucu bebeklerin havuç, ıspanak, taze fasulye tüketimi tek tip sebze ile beslenenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer olarak, ortalama 4,5 aylık bebeklere başlangıçta havuç denenerek 9 gün boyunca bir grubun sadece havuç, diğer grubun sadece patates, 3. grubun ise çeşitli sebzeleri (bezelye, patates, kabak) tükettikleri sağlanmış, bunun sonucunda hem sadece havuç hem de çeşitli sebzeler ile beslenen bebeklerin tükettikleri havuç miktarının arttığı, sadece patates tüketenlerde ise değişme olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın devamında, bu bebeklerin tümüne ilk kez tavuk püresi denenmiş ve 9 gün boyunca sebze çeşitliliği sağlanan

grupta tavuk tüketiminin en yüksek miktarda olduğu belirlenmiştir (18). Yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi, tek tip beslenenlerde verilen besinin miktarında giderek artış olmasına rağmen, yeni lezzetlerin kabulü düşüktür. Buna rağmen besin çeşitliliğinin sağlanması, tüketilen besinlerin miktarını artırmasının yanında, yeni karşılaşılan lezzetlerin kabulünü de kolaylaştırmaktadır (18,19).

Hem anne sütü hem de mama ile beslenen bebeklerin dahil edildiği diğer bir çalışmada, tüm bebeklere öncelikle havuç püresi denemiş, sonrasında 9 gün boyunca bir grup sadece havuç püresi tüketmiş (düşük çeşitlilik), 2. gruba 3 günde bir yeni sebze püresi verilmiş (enginar, taze fasulye, balkabağı) (orta çeşitlilik), 3. gruba ise günlük değişikliklerle ardışık günlerde aynı sebze gelmeyecek şekilde bu 3 sebze püresi verilmiştir (yüksek çeşitlilik). Daha sonra laboratuvar ortamında 11. günde havuç püresi, 12. günde kabak-domates püresi tüketimleri gözlemlenmiş, birkaç hafta sonra ise bezelye püresi, et ve balık tüketimleri karşılaştırılmıştır. Bu uzun süreli çalışmada, anne sütü ile beslenip erken dönemde yüksek çeşitlilik sağlanan grubun yeni besin kabulünün en fazla miktarda olduğu saptanmıştır. Yeni besin kabulünde, besinleri günlük değiştirme sıklığının verilen toplam sebze çeşidinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (35).

İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin dahi tamamlayıcı besinlere başladıkları zaman farklı lezzetler, özellikle sebzeler ile tanıştırılması gereklidir. İlk 6 ay sadece anne sütü olarak sonrasında 9 gün boyunca tek tip sebze (havuç) ile beslenen bebeklerin, sebze çeşitliliği (havuç, kabak, patates) sağlananlara göre ilk kez denenilen bezelye püresini daha düşük miktarda tükettikleri belirlenmiştir (45). Son yıllarda yapılan bir çalışmada da tamamlayıcı besinlere başlandığı ilk 2 aylık dönemde denenilen sebze ve meyve sayısının yeni besinlerin kabulünde önemli etkisi olduğu belirlenmiştir (44). Tamamlayıcı besinlere başlandığı dönemden itibaren diyetle özellikle sebze çeşitliliğinin sağlanması sonucu, yeni besinlerin kabulünün ve beğenilirliğinin artabileceği vurgulanmaktadır (35).

Tamamlayıcı besinlere başlanması ile birlikte besin seçiciliği de ortaya çıkmaktadır (4,46,47). Bu dönemde lezzet çeşitliliğinin sağlanması çocukların daha az seçici olmalarına yardımcı

olmaktadır. Lezzet çeşitliliği, diyet çeşitliliğinin ve besin değeri yüksek besinlerin tüketiminin artması ile ilişkilendirilmektedir. Böylece lezzet çeşitliliği vücuda yeterli besin ögesi alımını ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının gelişimini sağlamaktadır (3). Buna ek olarak tamamlayıcı besinlere başlama zamanı ve bebeğe verilen besin miktarının, ilerleyen dönemlerde obezite gibi metabolik bozukluklar üzerinde etkisi olabileceği belirtilmektedir (48-50). Bebeklerin bulunduğu aya göre uygun tamamlayıcı besinlere başlaması ilerleyen dönemlerde yeterli enerji alımı ve boya göre ağırlıklarını olumlu yönde etkilemektedir. Hatalı tamamlayıcı besinler bebeklerin iştah, besin tercihi ve metabolizmasını değiştirerek uzun dönemde obezite riskinin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle erken dönemdeki beslenme hatalarının çocukluk çağı obezitesi üzerindeki rolünü vurgulamak gereklidir (48).

Çocukların meyve ve sebze tüketimleri oldukça düşük olup, bu besinleri tüketmelerini sağlamak da oldukça zordur. Bu nedenle sağlıklı besinlerin tadının beğenilmesini sağlamaya çalışmak için stratejiler geliştirmek oldukça önemlidir. Tamamlayıcı besinlere başlandığı erken dönemlerden itibaren bebekleri farklı besinlerin lezzeti ile tanıştırmak, sağlıklı besinlerin lezzetine alışmalarını sağlamak ilerleyen dönemlerde de sağlıklı besinlerin tercih edilmesi, meyve ve sebze tüketiminin artmasına yardımcı olmaktadır (4,46,47). Bebeklere öğünler ve öğün aralarında farklı renk, yapı ve lezzete sahip besinler verilmesi, tükettikleri besinlerin miktarı ve çeşidinde değişiklikler yapılması besinlerdeki farklı duyuşal özellikleri tanımlarına yardımcı olmaktadır (3).

Tüm bunlar, uzun dönemde sağlığın korunması ve obezite gibi sorunların oluşum riskini azalabilecek anahtar faktörler arasındadır (4).

## Sonuç

Erken dönemde besinlerle ilgili yaşanan lezzet deneyimleri, ilerleyen dönemlerde çocukların besin tercihlerini ve beslenme alışkanlıklarını etkilemektedir. Lezzet deneyimleri, fetal dönemde amniyotik sıvı aracılığıyla başlamakta, anne sütü ile beslenme süresince gelişmekte ve tamamlayıcı besinlerin denenmesi ile beraber devam etmektedir.

Amniyotik sıvıya ve anne sütüne geçen lezzetler çocuklarda yeni besin kabulünü, lezzet tercihini

dolayısıyla besin seçimini etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle çocukların diyetinde sağlıklı besinlerin çeşitliliğini artırabilmek için fetal dönemden itibaren önlemlerin alınması gerekmektedir. Başta gebelik ve emzicilik süresince annenin diyetinde sağlıklı besinlerden oluşan çeşitliliğin sağlanması, sonrasında ise çocukların ilk 6 ay anne sütü ile beslenmesinin sağlanması oldukça önemlidir.

Tamamlayıcı besinlere başlanması ile bebekler farklı besinlerin lezzeti ile direkt tanışmaktadır. Başlangıçta bebekler tarafından beğenilmeyen lezzetler ile bir süre sonra tekrar karşılaşmalarını ve tadına bakmalarını sağlamak, besinlerin lezzetine alışmalarına yardımcı olmaktadır. Anneler bu etkiden habersiz olup, çocukların beğenmedikleri ve tüketmeyi reddettikleri besinleri çocuğa tekrar vermekten kaçınmaktadır. Besinlerin lezzetine alışmalarını sağlamak uzun bir zaman alsa da, annelerin bu konuda teşvik edilmesi gereklidir. Buna ek olarak, bebeklerin farklı renk, yapı ve lezzete sahip besinleri tanımlarına fırsat tanımak için öğün ve öğünler arasında besin çeşitliliğinin sağlanması gerekmektedir. Tamamlayıcı besinler ile beslenme süresince, çocuklara besleyici değeri yüksek besinler verilir ayrıca lezzet çeşitliliğine alışmaları sağlanırsa, gelecek dönemlerde de sağlıklı besinleri tercih etmeleri ve sağlıklı beslenme alışkanlığı kazanmaları sağlanabilir.

## Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Blissett J, Fogel A. Intrinsic and extrinsic influences on children's acceptance of new foods. *Physiol Behav* 2013;121:89-95.
2. Kabaran S, Mercanlğıl SM. Adolesan Dönem Besin Seçimlerini Hangi Faktörler Etkiliyor? *Güncel Pediatri* 2013;11:121-7.
3. Mennella JA, Trabulsi JC. Complementary Foods and Flavor Experiences: Setting the Foundation. *Ann Nutr Metab* 2012;60 Suppl 2:40-50.
4. Nicklaus S. Development of food variety in children. *Appetite* 2009;52:253-5.
5. Beauchamp GK, Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48 Suppl 1:S25-30.

6. Cooke L, Fildes A. The impact of flavour exposure in utero and during milk feeding on food acceptance at weaning and beyond. *Appetite* 2011;57:808-11.
7. Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion* 2011;83(Suppl. 1):1-6.
8. Mennella JA. Mother's milk: a medium for early flavor experiences. *J Hum Lact* 1995;11:39-45.
9. Mennella J, Beauchamp G. The role of early life experiences in flavor perception and delight. *Obesity Prevention: The Role of Society and Brain on Individual Behavior* London, Elsevier. 2010:203-18.
10. Forestell CA, Mennella JA. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics* 2007;120:1247-54.
11. Mennella JA, Johnson A, Beauchamp GK. Garlic ingestion by pregnant women alters the odor of amniotic fluid. *Chem Senses* 1995;20:207-9.
12. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human foetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000;25:729-37.
13. Hepper PG. Adaptive fetal learning: prenatal exposure to garlic affects postnatal preferences. *Animal Behaviour* 1988;36:935-6.
14. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics* 2001;107:E88.
15. Mennella JA, Beauchamp GK. Experience with a flavor in mother's milk modifies the infant's acceptance of flavored cereal. *Dev Psychobiol* 1999;35:197-203.
16. Birch LL, McPhee L, Shoba B, Pirok E, Steinberg L. What kind of exposure reduces children's food neophobia?: Looking vs. tasting. *Appetite* 1987;9:171-8.
17. Sullivan SA, Birch LL. Infant dietary experience and acceptance of solid foods. *Pediatrics* 1994;93:271-7.
18. Gerrish CJ, Mennella JA. Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants. *The Am J Clin Nutr* 2001;73:1080-5.
19. Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM. Variety is the spice of life: strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol Behav* 2008;94:29-38.
20. Maier A, Chabanet C, Schaal B, Issanchou S, Leathwood P. Effects of repeated exposure on acceptance of initially disliked vegetables in 7-month old infants. *Food Qual Prefer* 2007;18:1023-32.
21. Barends C, de Vries J, Mojet J, de Graaf C. Effects of repeated exposure to either vegetables or fruits on infant's vegetable and fruit acceptance at the beginning of weaning. *Food Qual Prefer* 2013;29:157-65.
22. Hausner H, Nicklaus S, Issanchou S, Molgaard C, Moller P. Breastfeeding facilitates acceptance of a novel dietary flavour compound. *Clin Nutr* 2010;29:141-8.
23. Ventura AK, Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol* 2013;23:R401-8.
24. Mennella JA, Ventura AK. Understanding the basic biology underlying the flavor world of children. *Current Zoology* 2010;56:834-41.
25. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Responsiveness to the odour of amniotic fluid in the human neonate. *Neonatology* 1995;67:397-406.
26. Hepper P. Human fetal olfactory learning. *The International journal of prenatal and perinatal psychology and medicine*. 1995;7:147-51.
27. Picciano MF. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:53-67.
28. Schwartz C, Chabanet C, Laval C, Issanchou S, Nicklaus S. Breast-feeding duration: influence on taste acceptance over the first year of life. *Br J Nutr* 2013;109:1154-61.
29. Mennella JA, Beauchamp GK. Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursing's behavior. *Pediatrics* 1991;88:737-44.
30. Mennella JA, Beauchamp GK. The human infants' response to vanilla flavors in mother's milk and formula. *Infant Behavior and Development* 1996;19:13-9.
31. Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European region, with emphasis on the former Soviet countries: World Health Organization; 2003.
32. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:63-77.
33. Hausner H, Philipsen M, Skov TH, Petersen MA, Bredie WL. Characterization of the volatile composition and variations between infant formulas and mother's milk. *Chemosensory Perception* 2009;2:79-93.
34. Hausner H, Bredie WL, Molgaard C, Petersen MA, Moller P. Differential transfer of dietary flavour compounds into human breast milk. *Physiol Behav* 2008;95:118-24.
35. Maier AS, Chabanet C, Schaal B, Leathwood PD, Issanchou SN. Breastfeeding and experience with variety early in weaning increase infants' acceptance of new foods for up to two months. *Clin Nutr* 2008;27:849-57.
36. Mennella J. Flavour programming during breast-feeding. *Adv Exp Med Biol* 2009;639:113-20.
37. Galloway AT, Lee Y, Birch LL. Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. *J Am Diet Assoc* 2003;103:692-8.
38. Skinner JD, Carruth BR, Bounds W, Ziegler PJ. Children's food preferences: a longitudinal analysis. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1638-47.
39. Cooke L, Wardle J, Gibson E, Sapochnik M, Sheiham A, Lawson M. Demographic, familial and trait predictors of fruit and vegetable consumption by pre-school children. *Public Health Nutr* 2004;7:295-302.
40. ESPGHAN Committee on Nutrition I, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.
41. Skinner JD, Carruth BR, Houck K, Moran 3rd J, Coletta F, Cotter R, et al. Transitions in infant feeding during the first year of life. *J Am Coll Nutr* 1997;16:209-15.
42. Nicklaus S. Children's acceptance of new foods at weaning. Role of practices of weaning and of food sensory properties. *Appetite* 2011;57:812-5.
43. Vereijken C, Weenen H, Hetherington M. Feeding infants and young children. From guidelines to practice-conclusions and future directions. *Appetite* 2011;57:839-43.
44. Lange C, Visalli M, Jacob S, Chabanet C, Schlich P, Nicklaus S. Maternal feeding practices during the first year and their impact on infants' acceptance of complementary food. *Food Qual Prefer* 2013;29:89-98.
45. Coulthard H, Harris G, Fogel A. Exposure to vegetable variety in infants weaned at different ages. *Appetite* 2014;78:89-94.

46. Mennella JA, Castor SM. Sensitive period in flavor learning: Effects of duration of exposure to formula flavors on food likes during infancy. *Clin Nutr* 2012;31:1022-5.
47. Schwartz C, Chabanet C, Lange C, Issanchou S, Nicklaus S. The role of taste in food acceptance at the beginning of complementary feeding. *Physiol Behav* 2011;104:646-52.
48. Thompson AL, Bentley ME. The critical period of infant feeding for the development of early disparities in obesity. *Soc Sci Med* 2013;97:288-96.
49. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sorensen TI. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1579-88.
50. Daniels LA, Magarey A, Battistutta D, Nicholson JM, Farrell A, Davidson G, et al. The NOURISH randomised control trial: positive feeding practices and food preferences in early childhood-a primary prevention program for childhood obesity. *BMC Public Health* 2009;9:387.



# Correctable Cause of Dilated Cardiomyopathy in an Infant with Heart Failure: ALCAPA Syndrome

## Süt Çocuğunda Kalp Yetersizliğı ile Başvuran Dilate Kardiyomiyopatinin Düzeltilebilir Bir Nedeni: ALCAPA Sendromu

Osman Güvenç, Murat Saygı, Erkut Öztürk, Alper Güzeltaş

Mehmet Akif Ersoy Thoracic Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Child Cardiology, İstanbul, Turkey



### Abstract

Anomalous origin of the left coronary artery arising from pulmonary artery ALCAPA syndrome is a rare congenital heart disease seen in children. If untreated, it may lead to congestive heart failure, dilated cardiomyopathy (DCM), ischemic and arrhythmic complications may lead to patient's death. ALCAPA is diagnosed with echocardiography; in the patients of suspected diagnosis, computerized tomography, magnetic resonance imaging and cardiac catheterization are used for further testing. Surgically correctable ALCAPA syndrome must be considered as etiology of DCM in children. In this report, we presented the case of an infant that was referred to our center with the diagnosis of DCM, who was echocardiographically diagnosed with ALCAPA syndrome and successfully treated with surgery, as well as a review of recent literature.

### Öz

Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomali olarak tanımlanan ALCAPA sendromu, çocuklarda nadir görülen bir konjenital kalp hastalığıdır. Tedavi edilmediği zaman konjestif kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati (DKM), iskemik ve aritmik komplikasyonlarla hasta kaybedilebilir. Tam ekokardiyografi bulgularıyla koyulur, tanıdan şüphelenilen olgularda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve kalp kateterizasyonu gibi ileri tetkiklerden faydalanılabilir. Çocukluk çağında DKM tanısı alan hastalarda etiolojide, cerrahi olarak düzeltme şansı olan ALCAPA sendromu mutlaka düşünülmelidir. Bu yazıda, merkezimize DKM tanısıyla sevk edilen, ekokardiyografi ile ALCAPA sendromu tanısı konulup, başarılı cerrahi tamir yapılan hasta olgu sunumu yapıldı ve son literatür gözden geçirildi.

### Keywords

ALCAPA syndrome, dilated cardiomyopathy, echocardiography

### Anahtar kelimeler

ALCAPA sendromu, dilate kardiyomiyopati, ekokardiyografi

Received/Geliş Tarihi : 18.01.2015

Accepted/Kabul Tarihi : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.03371

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Osman Güvenç MD, Mehmet Akif Ersoy  
Thoracic Cardiovascular Surgery Training  
and Research Hospital, Clinic of Child  
Cardiology, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 505 501 36 46  
E-mail: osmanguvenc1977@gmail.com

©Copyright 2017 by Galenos Yayınevi  
The Journal of Current Pediatrics published  
by Galenos Yayınevi.

### Introduction

Anomalous origin of the left coronary artery (ALCA) arising from the pulmonary artery (PA), also known as ALCAPA syndrome or Bland-White Garland syndrome, is one of the most common coronary artery origin anomalies. When left untreated, it is fatal within the first year of life in 90% of cases. It clinically presents as congestive heart failure, dilated cardiomyopathy (DCM), arrhythmia and ischemic events such as myocardial infarction. Early diagnosis and timely surgical intervention yield excellent results (1-4). In this article, we present a patient referred to us with DCM, who was echocardiographically diagnosed with ALCAPA and successfully treated with surgery.

## Case Report

A 2.5-month-old female patient, who had no previous symptoms, presented with distress, constant crying, feeding problems, tachypnea and sweating for 3-4 days. Teleradiography performed at a different center showed cardiomegaly, echocardiographic evaluation showed DCM. Following inconclusive metabolic and genetic tests, the patient was referred to us for further examination. Her prenatal history was unremarkable. The patient was born on term to a 22-year-old mother, her birth weight was 3000 g. There was no parental consanguinity. Weight and height percentiles were normal for the patient's age. During physical examination, the patient's general condition was fair, she appeared to be in distress and had a body temperature of 36.8 °C, heartrate of 170 bpm, blood pressure of 80/50 mmHg, oxygen saturation of 96% in room air and respiratory rate of 62/min. Heart sounds were rhythmic and there were no murmurs. Her respiratory system was normal, her liver was palpated under the costal margin as sized at 2-3 cm. Teleradiography showed a cardiothoracic ratio of 0.65 (Figure 1). Electrocardiography (ECG) showed a 176 bpm sinus tachycardia, deep Q waves and inverted T waves in leads D1, aVL and V4-6 as well as left ventricular (LV) hypertrophy findings (Figure 2). Laboratory tests results were as follows; hemoglobin: 11.6 g/dL, white blood cells: 6200/mm<sup>3</sup>, thrombocytes: 318000/mm<sup>3</sup>, normal renal and liver function, electrolytes and acute phase reactants, elevated

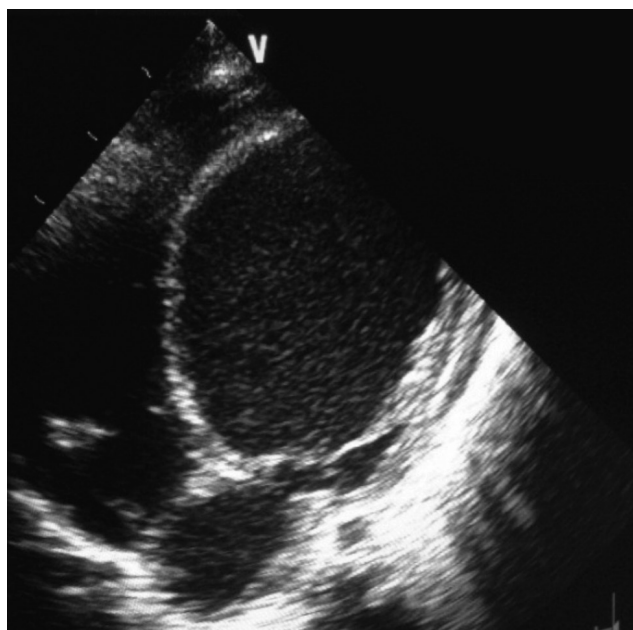


**Figure 1.** Cardiomegaly as seen on teleradiogram

troponin-I at 27.3 ng/mL (normal range: 0.02-0.06 ng/mL) and elevated creatine kinase-MB at 12.6 ng/mL (normal range: 0-5 ng/mL). Echocardiography showed dilated left heart cavities and impaired LV systolic function (13% shortening fraction) (Figure 3). The right coronary artery (RCA)/aortic annulus ratio was 0.2. The patient had first degree mitral valve regurgitation (MVR); the chordae had the appearance of mild fibroelastosis. Her RCA outlet was dilated and LCA arose from the PA, resulting in a diagnosis of ALCAPA syndrome and secondary DCM (Figure 4). The patient was started on anticongestive treatment and underwent



**Figure 2.** Broad Q waves and left ventricular hypertrophy findings can be observed on electrocardiogram



**Figure 3.** Echocardiographic image in the parasternal long-axis view showing severe dilation of left ventricle

reparative surgery using the direct reimplantation technique. The control echocardiography sessions showed the origin of ALCA at the aorta in addition to the presence of flow and progressive improvement of systolic function. She recovered as confirmed by clinical and echocardiographical assessments and she was discharged.

### Discussion

ALCAPA syndrome accounts for 0.25-0.5% of all congenital heart diseases and is more prevalent in males. It was first described in 1933 by Bland, White and Garland. In ALCAPA syndrome, the ALCA arises from the PA or its branches. Anomalous origin of RCA at PA is infrequent, and the origin of both coronary arteries at PA is extremely infrequent (1-7).

ALCAPA syndrome generally occurs as an isolated cardiac anomaly but can also be concomitant with congenital heart defects such as patent ductus arteriosus, ventricular septal defect, pulmonary stenosis, Tetralogy of Fallot and aortic coarctation (5,8-10).

This condition poses no threats during the fetal period as the pressure and oxygen saturation in the aorta and PA are equal (5). While patients are generally asymptomatic at birth, PA pressure eventually falls, the flow from PA to coronary artery gradually decreases, LV myocardial perfusion is disrupted, leading to progressive ischemia and LV dilation. As a compensatory mechanism, RCA dilates and collateral vessels are formed between RCA and

ALCA. Symptoms manifest themselves in the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> month of life in 80-90% of cases (3,8). Clinical signs include angina-related pain in the form of acute distress, feeding problems, weight loss, tachycardia, tachypnea and sudden death. Eventually, cardiomegaly and congestive heart failure develop. LV performance and onset of symptoms depend on PA pressure and collaterals (5,8-11). Our patient was asymptomatic at birth and was referred to us at 2.5 months of age with heart failure findings.

In cases with congestive failure or DCM, teloradiograms show pronounced cardiomegaly. Eventually, infarction develops in the LV anterolateral area with ECG showing deep Q and inverted T waves in D1, aVL and left precordial leads (2,3,5,12). We observed similar findings in our patient.

Echocardiographic findings with ALCAPA include enlarged left heart cavities and RCA, ALCA at PA instead of aorta, LV systolic dysfunction, MVR, hyperechogenic papillary muscles, RCA/aortic annulus diameter ratio of over 0.14 and left-to-right shunt through interventricular septum on color Doppler ultrasound image. MVR may be caused by mitral valve dilation or papillary muscle infarction. ALCAPA must be considered in the etiology of patients born with MVR. When coronary artery anomalies are suspected, but echocardiography is inconclusive, it is advisable to use computed tomography angiography, magnetic resonance imaging and coronary angiography (2-6,10-13). Our patient had typical echocardiographic findings and a correct diagnosis was reached without further studies.

In children with clinical signs of DCM, the treatable ALCAPA syndrome must be kept in mind as one of the possible causes. Most of these patients were examined using sophisticated tests for metabolic diseases and they were eventually classified as idiopathic in most of the cases. Diagnosis of ALCAPA is a definitive indication for surgery. Those who receive exclusively medical treatment are at high risk of mortality. While medical treatment supports the deteriorating myocardial function, early diagnosis and surgical intervention ensure a more rapid improvement. An important factor affecting postoperative mortality is severe LV dysfunction and MVR.

Previous studies have found that ALCAPA patients do not receive a correct diagnosis after the first



**Figure 4.** Echocardiographic image in the parasternal short-axis view showing the aorta and the left coronary artery (marked with arrows) arising from the pulmonary artery

echocardiographic evaluation in 66-78% of cases. In order to diagnose ALCAPA, one must look for indirect findings (14,15). If a neonate presents with bronchiolitis and heart failure, displays cardiomegaly on telecardiogram and pathologies on ECG, then DCM and ALCAPA must be considered in terms of differential diagnosis (2,5,8-10,13).

The most common surgical method for treating ALCAPA is intrapulmonary tunnel repair, also known as Takeuchi repair, or direct reimplantation of ALCA, which ensures dual coronary circulation. The direct transfer technique is preferred today on account of the coronary artery transfer experience built up during arterial switch operations. Long-term echocardiographic follow-up is necessary after the surgical correction of ALCAPA syndrome (10,12-14). In our patient, the coronary artery was directly re-implanted into the aorta, and the follow-up showed gradual improvement of systolic function and reduction of left heart size.

### Conclusion

DCM is the most common cardiomyopathy among children, and is generally idiopathic or secondary to viral myocarditis. A more rare cause of DCM is ALCA from PA. The correctable ALCAPA syndrome must be taken into account for differential diagnosis of DCM in infants.

### Ethics

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Osman Güvenç, Murat Saygı, Concept: Osman Güvenç, Alper Güzeltaş, Design: Murat Saygı, Alper Güzeltaş, Data Collection or Processing: Osman Güvenç, Murat Saygı, Analysis or Interpretation: Murat Saygı, Alper Güzeltaş, Literature Search: Erkut Öztürk, Murat Saygı, Writing: Osman Güvenç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

### References

1. Khatami AD, Mavroudis C, Backer CL. Congenital and acquired coronary artery anomalies in newborns, infants, children and young adults. In: Da Cruz EM, Ivy D, Jagers J (eds). Pediatric and congenital cardiology, cardiac surgery and intensive care. Springer-Verlag London; 2014. p. 2019-41.
2. Park MK. Miscellaneous congenital cardiac conditions. In: Park MK (ed). Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 290-306.
3. Babaoglu K, Binnetoglu K, Altun G, Cetin G, Saltik L. Rare cause of dilated cardiomyopathy in the neonatal period: ALCAPA syndrome. Turk Pediatri Ars 2011;46:256-8.
4. Uysal F, Bostan OM, Semizel E, Signak IS, Asut E, Cil E. Congenital Anomalies of Coronary Arteries in Children: The Evaluation of 22 Patients. Pediatr Cardiol 2014;35:778-84.
5. Ceylan O, Orun UA, Koc M, Ozgur S, Dogan V, Karademir S, et al. Abnormal origin of left coronary artery from pulmonary artery: Four cases. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2013;21:122-6.
6. Dilawar M, Ahmad Z. Anomalous left coronary artery from pulmonary artery: Case series and brief review. Open Journal of Pediatrics 2012;2:77-81.
7. Akalin F, Topcu B. Origin of both coronary arteries from pulmonary artery: A case report. Journal of Pediatric Health and Diseases 2009;52:81-4.
8. Kayiran PG, Kayiran SM, Gumus T, Akcevin A, Dindar A, Gurakan B. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA) in an infant with bronchiolitis and dilated cardiomyopathy. Journal of Current Pediatrics 2013;11:142-5.
9. Molaei A, Hemmati BR, Khosroshahi H, Malaki M, Zakeri R. Misdiagnosis of Bland-White-Garland Syndrome: Report of Two Cases with Different Presentations. J Cardiovasc Thorac Res 2014;6:65-7.
10. Jonas RA. Anomalies of the coronary arteries. In: Jonas RA (ed). Comprehensive surgical management of congenital heart disease. CRC Press Second Edition; 2014. p. 663-79.
11. Sarioglu T, Yalcinbas YK, Ereğ E, Arnaz A, Turkecul Y, Avsar MK et al. Abnormal origin of left coronary artery from pulmonary artery: Left ventricular function and clinical results after dual coronary repair. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2013;21:1-6.
12. Turan T, Sarioglu T. Congenital coronary artery anomalies. In: Pac M, Akcevin A, Aka SA, Buket S, Sarioglu T (eds). Cardiovascular Surgery. İstanbul: MN Medikal Nobel; 2013. p.2084-92.
13. Canale LS, Monteiro AJ, Rangel I, Wetzel E, Pinto DF, Barbosa RC, et al. Surgical treatment of anomalous coronary artery arising from the pulmonary artery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;8:67-9.
14. Ramírez S, Curi-Curi PJ, Calderón-Colmenero J, García J, Britton C, Erdmenger J, et al. Outcomes of coronary reimplantation for correction of anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery. Rev Esp Cardiol 2011;64:681-7.
15. Zheng JY, Han L, Ding WH, Jin M, Zhang GZ, Xiao YY, et al. Clinical features and long-term prognosis of patients with anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Chin Med J (Engl) 2010;123:2888-94.

# Kötü Görünümlü İyi Huylu Hastalık: Akut İnfantil Hemorajik Ödem

## Bad-Looking, Good-Natured Disease: Acute Hemorrhagic Edema of Infancy

Esra Ülgen Temel, Nefise Arıbaş Öz, Ramazan Cahit Temizkan, Burcu Hıdımoğlu, Kenan Kocabay

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye



### Öz

Akut infantil hemorajik ödem 2 yaş altı çocuklarda görülen genellikle deride sınırlı bir lökositoklastik vaskülitir. Gürültülü başlangıcına rağmen selim seyirli bir hastalıktır. Daha öncesinde geçirilmiş enfeksiyon, aşılanma, ilaç kullanım öyküsü olabilir. Henoch-Schönlein purpurası ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Çok sık rastlanmayan bu hastalığın iyi tanınması ailenin ve hekimin endişesini önleyecek, gereksiz tetkik ve girişimleri azaltacaktır.

### Abstract

Acute hemorrhagic edema of infancy is a skin limited leukocytoclastic vasculitis occurring in children younger than 2 years old. Although it has an alarming start, it has a good prognosis. The patients may have a story of drug intake, vaccination or infection. Henoch-Schönlein purpura must be considered in differential diagnosis. With well recognition of this rare disease, the family and the physician's concern will be prevented; unnecessary investigations and interventions will be reduced.

### Anahtar kelimeler

Akut infantil hemorajik ödem, purpura, vaskülit

### Keywords

Acute hemorrhagic edema of infancy, purpura, vasculitis

Geliş Tarihi/Received : 18.11.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.29484

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Esra Ülgen Temel, Düzce Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye  
Tel.: +90 541 561 03 80  
E-posta: ulgenesra@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017 Galenos Yayınevi  
Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

### Giriş

Geniş purpurik döküntüler ve ödem ile seyreden akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ) genellikle 2 yaş altı çocuklarda görülen selim seyirli bir vaskülitir (1). Hasta çocukların görüntüsü aileyi endişelendirse de çoğu zaman tedaviye gerek olmadan 1-3 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşme görülür. Bu makalede yüz, kulaklar ve ekstremitelerde yaygın, geniş purpurik lezyonlar ve yürüyememe şikayeti ile başvuran bir yaşında erkek hasta sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Bir yaşında erkek hasta iki gün önce kulak arkasında oluşan morluklar nedeni ile bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Oral antihistaminik tedavi verilmiş. Morlukların yüzde ve ekstremitelerde yaygınlaşması, her iki ayakta şişlik ve ayaklarının üzerine basamaması şikayetleri ile acil servisimize getirildi. Genel durumu iyi olan hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 87/59 mmHg, nabız 118/dk, vücut sıcaklığı timpanik: 37,1 °C, solunum sayısı 27/dk idi. Hastanın muayenesinde yüzünde kulak kepçelerinde, her iki alt ve üst ekstremitelerde yaygın ve değişik boyutlarda ödemli görünümde, basmakla solmayan, kaşıntısız purpurik lezyonlar görüldü (Resim 1). Her iki ayakta ve

ayak bileklerinde ödem mevcuttu (Resim 2). Skrotal ve gluteal bölgelerde lezyon izlenmedi. Mukozalarda lezyon saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yakın zamanda geçirilen bir enfeksiyon öyküsü yoktu. Bulguların ortaya çıkmasından önce herhangi bir ilaç alımı olmadığı, yakın zamanda immünizasyon hikayesi olmadığı öğrenildi. Yakınlarında benzer şikayeti olanlar yoktu.

Laboratuvar sonuçları; Hemoglobin: 12,58 mg/dL, hematokrit: %37,6, beyaz küre sayısı: 17,100/mm<sup>3</sup>, trombosit 536,000/mm<sup>3</sup> idi. Protrombin zamanı: 13,0 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 29,7 sn, uluslararası düzeltme oranı: 1,22, C-reaktif protein: 0,55 mg/dL, antistreptolizin O: 3 IU/mL olarak bulundu. Gaitada gizli kan negatifti, tam idrar tetkiki normal olarak değerlendirildi. Hasta etiyoloji araştırılması için çocuk hastalıkları servisine yatırıldı. Henoch-Schönlein purpurası (HSP) varyantı olabileceği düşünülerek ilk etapta ibuprofen başlandı. İntravenöz steroid (1 mg/kg metilprednizolon) tedavisi başlandı. Takiplerinde



**Resim 1.** Kol, kulak kepçesi ve yüzde purpurik döküntüler

lezyonların birleşme eğiliminde olduğu izlendi. Yatışının üçüncü gününde bazı lezyonların orta kısımlardan başlayarak solmaya başladığı, ayaklarındaki ödemin gerilediği, rahatlıkla yürüyebildiği görüldü (Resim 3). Hasta üç gün ibuprofen ve metilprednizolon tedavisi aldı. Hastaya klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak



**Resim 2.** Alt ekstremitelerde ödem ve purpura



**Resim 3.** Üçüncü gününde solmakta olan döküntüler

AİHÖ tanısı konuldu. Sağ dizine yakın bölgede bulunan lezyondan punch biyopsi alındı. Biyopsi sonucu tanıyı destekler nitelikte lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulundu.

### Tartışma

AİHÖ 2 yaş altı çocuklarda görülen lökositoklastik vaskülitlerin iyi huylu bir varyantıdır (2). İlk kez 1913 yılında Snow tarafından ‘süt çocuğunun el ve ayaklarında purpura, ürtiker ve anjiyonörotik ödem’ olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ‘Finkelstein hastalığı, Seidlmayer sendromu, Purpura en cocarde avec ödemi’ gibi farklı başlıklarla birçok olgu rapor edilmiştir (3). Görülme sıklığı ile ilgili net bir bilgi yoktur; ancak Fiore ve ark.’nın (4) yaptığı çalışmada HSP 3-4 kez daha az sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir. Erkeklerde kızlara göre daha fazla karşılaşılır. Kış aylarında daha sık görülür (5). Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. %75 olguda yakın zamanda viral (sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media ya da konjonktivit, vb.) veya bakteriyel enfeksiyonlar (Streptococcal, Staphylococcal farengit, pulmoner tüberküloz, bronkopnömoni, üriner sistem enfeksiyonu vb.), aşılama (kızamık, difteri, boğmaca, tetanoz ya da kombine vb.) ve ilaç alımı (penisilin, sefalosporinler, trimetoprim-sulfametaksazol, parasetamol, öksürük şurubu ya da bunların kombinasyonu) öyküsü bulunur (2). Bizim olgumuzda öyküde herhangi bir tetikleyici faktör yoktu.

Klinikte ateş, geniş purpurik deri döküntüleri ve ödemle karakterize bir triad ile kendini gösterir (6). Hastaların kötü görüntülerine rağmen genel durumları iyidir. Hastalarda genellikle ateş görülür; ancak çok yüksek değildir (4). Deri lezyonları özellikle yüz, kulaklar ve ekstremitelerde hedef tahtası görüntüsü, madalyon benzeri purpura ve ödem ile karakterize görüntüdedir. Purpuralar, yuvarlak keskin kenarlı, genellikle homojen koyu renkli veya ortası koyu, kenarları daha açık renkli plaklar şeklindedir (7). Lezyonlar bazen nekrotikleşebilir (2).

İç organ tutulumu genellikle görülmez. Ancak böbrekleri etkileyerek proteinüri, hematüri, barsaklarda kanlı dışkılama gibi bulgulara sebep olabilir (8).

Deri döküntüleri 1 ile 3 hafta içerisinde kendiliğinden sekelsiz olarak iyileşir. Nadiren relaps

görülür (2). Hastamızın döküntüleri 1 hafta içerisinde tamamen iyileşmiştir.

Biyopsi örneklerinde; ışık mikroskopisinde lökositoklastik vaskülit ile uyumlu görünüm izlenmiştir. C1q, fibrinojen ve C3 birikimi tüm olgularda görülürken immünoglobulin (Ig) G %22, IgM %78, IgA %33 ve IgE %33 oranında izlenmiştir (9).

AİHÖ için karakteristik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, trombositoz ve hafif eozinofil artışı izlenebilir (2). Hastamızda hafif lökositoz ve trombositoz mevcuttu.

Ayrırcı tanıda HSP, meningokoksemi, eritema multiforme, hemorajik bileşeni olan ürtiker, Kawasaki hastalığı, sepsisin deri bulguları, ilaç erüpsiyonu (2), Sweet sendromu, çocuk istismarı ve böcek ısırığı düşünülmelidir. HSP ile ayrırcı tanısının yapılması önemlidir. AİHÖ her ne kadar bazı yazarlar tarafından nedeni ve histopatolojisindeki benzerlikleri nedeniyle HSP’nin küçük çocuklarda görülen bir varyantı olarak kabul edilse de (3) bu konudaki yayınların çoğu AİHÖ’nün ayrı bir antite olarak kabul edilmesi gerektiğini desteklemektedir. İki yaşından küçük çocuklarda görülmesi, deri lezyonların karakteri, renal ve gastrointestinal tutulumun genellikle olmaması, tekrarlamının çok seyrek görülmesi AİHÖ’yü, HSP’den ayıran en önemli özelliklerdir (Tablo 1).

AİHÖ tanı kriterleri;

- İki yaş altında olmak,
- Yüz, kulaklar ve ekstremitelerde ödem ile birlikte purpurik veya ekimotik hedef benzeri lezyonlar (mukozal tutulum olabilir veya olmayabilir),
- Sistemik hastalık veya iç organ tutulumu olmaması,
- Birkaç gün veya hafta içerisinde kendiliğinden iyileşme (1) olarak tanımlanmıştır.

AİHÖ’nün özellikli bir tedavisi yoktur. Steroid ve antihistaminikler tedavide denenmişse de kullanımlarının prognoz açısından değişiklik oluşturmadığı kabul görmektedir. Bizim olgumuzda düşük doz steroid ve non steroid antienflamatuvar tedavi 3 gün boyunca kullanılmıştır. Kendiliğinden, sekelsiz iyileşme görülen AİHÖ’de tetikleyici durumların (enfeksiyon vb.) tedavisi gerekmektedir. Çocuğun dış görünümünün korkutucu olmasına rağmen bu hastalığın iyi huylu bir hastalık olduğu hakkında aileye bilgi verilmelidir.

Tablo 1. Akut infantil hemorajik ödem ve Henoch-Schönlein purpurasının klinik farklılıkları

	AIHÖ	HSP
Yaş	2 yaş altı	2-8 yaş arası
Döküntülerin dağılımı	Yüz, kulaklar ve ekstremiteler	Bacak ve kalçaların ekstansör yüzeyleri, bayağı maruz kalan alanlar
Döküntülerin tarzı	Yuvarlak keskin kenarlı, koyu renkli veya kenarları daha açık renkli ödemli plaklar	Basmakla solan palpabl purpura, peteşi
Ödem	Geniş, gode bırakmayan	Değişken
Organ tutulumu (GİS, renal, eklem)	Nadir	Sık
Lökositoklastik vaskülit	+	+
Fibrinoid nekroz	Sık	Nadir
Perivasküler IgA depozitleri	Sıklıkla negatif (%33)	+
Perivasküler C1q depozitleri	+	-
Süre	1-3 hafta	1 ay veya daha fazla
Relaps	Nadir	Sık

GİS: Gastrointestinal sistem, AIHÖ: Akut infantil hemorajik ödem, HSP: Henoch-Schönlein purpurası, Ig: İmmünoglobulin

### Etik

Hasta Onayı: Hastanın anne ve babasından onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Burcu Hıdımoğlu, Konsept: Kenan Kocabay, Dizayn: Esra Ülgen Temel, Veri Toplama veya İşleme: Esra Ülgen Temel, Ramazan Cahit Temizkan, Analiz veya Yorumlama: Esra Ülgen Temel, Nefise Arıbaş Öz, Literatür Arama: Esra Ülgen Temel, Yazan: Esra Ülgen Temel.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Krause I, Lazarov A, Rachmel A, et al. Acute haemorrhagic oedema of infancy, a benign variant of leucocytoclastic vasculitis. *Acta Paediatr* 1996;85:114-7.
2. Smitt JH, Vermeer MH, Faber WR. Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI). *Clin Dermatol* 2002;20:2-3.
3. Millard T, Harris A, MacDonald D. Acute infantile hemorrhagic oedema. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:837-9.
4. Fiore E, Rizzi M, Ragazzi M, et al. Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): a case series and systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:684-95.
5. Roh MR, Chung HJ, Lee JH. A case of acute hemorrhagic edema of infancy. *Yonsei Med J* 2004;45:523-6.
6. McDougall CM, Ismail SK, Ormerod A. Acute haemorrhagic oedema of infancy. *Arch Dis Child*. 2005;90:316.
7. Epçaçan S, Okur M, Tuncer O, et al. Purpura ayırıcı tanısında akut i nfantil hemorajik ödem. *Van Tıp Dergisi* 2007;14:31-4.
8. Garty BZ, Ofer I, Finkelstein Y. Acute hemorrhagic edema of infancy. *Isr Med Assoc J* 2002;4:228-9.
9. Saraclar Y, Tinaztepe K, Adalıoğlu G, et al. Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI)-a variant of Henoch-Schönlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:473-83.